

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolnexa, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu (*Doxetaxelum*).

Każda fiolka zawierająca 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu.

Każda fiolka zawierająca 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 80 mg docetakselu.

Każda fiolka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 160 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawierająca 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,5 ml etanolu bezwodnego (395 mg).

Każda fiolka zawierająca 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 ml etanolu bezwodnego (1,58 g).

Każda fiolka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 4 ml etanolu bezwodnego (3,16 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest roztworem przezroczystym, jasnożółtym do brązowawo-żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1).

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaxel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Modyfikacja dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W głównych badaniach po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Gruczolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Modyfikacja dawki w trakcie leczenia).

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Zalecana dawka leku docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. W postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. W pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)
W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat stosuje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Modyfikacja dawki w trakcie leczenia

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. i (lub) z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m² pc. we wszystkich kolejnych cyklach (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła $< 25\ 000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w poprzednich cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m² pc. Modyfikacja dawki cis platyny - patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetaksem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Modyfikacja dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc.

Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm³ i płytek do > 100 000 komórek/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

Poniższa tabela przedstawia zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaxel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Objawy toksyczności	Modyfikacja dawki
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

Informacje na temat modyfikacji dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu - patrz charakterystyki tych produktów leczniczych.

W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 - 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi >1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy >2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy >GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) >3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej >2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny >GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania

Instrukcja przygotowania i podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofilów $<1\ 500$ komórek/ mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg na dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.2).

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/ mm^3 (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/ mm^3 przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu produkt leczniczy można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkt 4.2).

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje znaczna retencja płynów w postaci wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego lub wodobrzusza.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą zakończyć się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu postawienia diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające ze wznowienia terapii docetakselem.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN,

zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropenicza, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej jednokrotnej wartości GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5-fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku płamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji a mężczyźni jeszcze przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem,

rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Białaczka

W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został w pełni wykazany w końcowej analizie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku >70 lat.

W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła $\geq 10\%$ wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancja pomocnicza (etanol)

Ten produkt leczniczy (fiolka 20 mg/1 ml) zawiera 50% obj. etanolu (alkoholu), tzn. do 0,395 g (0,5 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.

Ten produkt leczniczy (fiolka 80 mg/4 ml) zawiera 50% obj. etanolu (alkoholu), tzn. do 1,58 g (2 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 40 ml piwa lub 17 ml wina.

Ten produkt leczniczy (fiolka 160 mg/8 ml) zawiera 50% obj. etanolu (alkoholu), tzn. do 3,16 g (4 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 80 ml piwa lub 33 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ilość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych produktów leczniczych.

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy nimi.

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas jednoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, spowodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (>95%). Brak udokumentowanych badań dotyczących interakcji docetakselu z innymi lekami w warunkach *in vivo*, jakkolwiek interakcje takie są możliwe. Badania *in vitro* wykazały, że interakcje z środkami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Także deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digitoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę.

Karmienie piersią

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy jest wydzielany z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetaksem.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Płodność

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

Dlatego zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia a przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu i na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetaksem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych

docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

- 174 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ($\geq 5\%$) odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczynny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami,

czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły.

Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 100 mg/m² pc. w monoterapii raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i	Łysienie;		

tkanki podskórnej	odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 100 mg/m² pc. w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu 3/4.

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% pacjentów po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: jeden przypadek nieodwracalnego łysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m² pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca

Klasyfikacja układów	Bardzo częste	Częste
-----------------------------	----------------------	---------------

i narządów MedDRA	działania niepożądane	działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca	

		(brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); biegunka (G3/4: 6,2%); wymioty (G3/4: 5%); zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%); trombocytopenia (G4:0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%); wymioty (G3/4: 7,6%); biegunka (G3/4: 6,4%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności ALAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk chłonny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i	Łysienie, rumień, wysypka,	

tkanki podskórnej	zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna była zwiększona u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel, w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii (neutropenia w stopniu 3/4 - 32% w porównaniu z 22%, stosując kryteria wg NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę, że dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z uwagi na fakt, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o najniższą liczbę komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetaksem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetaksem (23% w porównaniu z 17%).

Zaburzenia serca

Donosono o wystąpieniu objawów niewydolności serca u 2,2% pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem, w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących sam docetaksel. W grupie pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem 64% otrzymywało wcześniej antracyklinę jako leczenie adjuwantowe w porównaniu z 55% w grupie otrzymującej tylko docetaksel.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kadydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększenie łzawienia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość błon śluzowych w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: <1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%); ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęki obwodowe (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,3%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%); Zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia czynności lewej komory serca (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa (G3/4: 0%); Duszność (G3/4: 0,6%); Kaszel (G3/4: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 2,4%); Biegunka (G3/4: 1,2%); Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie gardła (G3/4: 0,9%); Wymioty (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Zmiany w obrębie paznokci (brak ciężkich przypadków)	Złuszczająca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); Bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetakselem 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem

piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805) - dane zbiorcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 2,4%); Zakażenie w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocytopenia (G3/4: 1,6%); Gorączka neutropeniczna (G3/4: ND)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenia (G3/4: 0%); Neurotoksyczność (G3/4: 0%); Senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Nasilenie łzawienia (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); Zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); Wymioty (G3/4: 4,2%); Biegunka (G3/4: 3,4%); Zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się: <3%); Zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); Bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu	Brak miesiączki (G3/4:		

rozrodczego i piersi	ND)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 10,0%); Gorączka (G3/4: ND); Obrzęki obwodowe (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); Zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetakselem 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805)

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwoch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316 łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (92,3%) i u 645 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (87,6%).

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosząca 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805 łysienie, które rozpoczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia, występowało u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC.

Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki, który rozpoczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, występował u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który rozpoczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i u 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 obrzęk obwodowy, który rozpoczął się w trakcie leczenia i utrzymywał się w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Na końcu okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astena, która rozpoczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, występowała u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/zespół mielodysplastyczny

Po 10-letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (0,4%) i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (0,1%). Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespół mielodysplastyczny stwierdzono u 2 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (0,3%) i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (0,1%).

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu GEICAM 9850 ostrą białaczkę stwierdzono u 1 z 532 (0,2%) pacjentów w ramieniu TAC. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów w ramieniu FAC. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

Powikłania związane z neutropenią

Poniższa tabela pokazuje, że częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia

z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF, po tym jak stała się ona obowiązkowa w ramieniu TAC - badanie GEICAM.

Powikłania związane z neutropenią u pacjentów otrzymujących TAC, z lub bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (GEICAM 9805)

	Bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (n = 111) n (%)	Z pierwotną profilaktyką G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenia (w stopniu 4.)	104 (93,7)	135 (32,1)
Gorączka neutropeniczna	28 (25,2)	23 (5,5)
Zakażenie z neutropenią	14 (12,6)	21 (5,0)
Zakażenie z neutropenią (w stopniu 3.-4.)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie z neutropenią; Zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocytopenia (G3/4: 8,8%); Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Nasilenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); Nudności (G3/4: 16%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); Wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0%); Ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); Zapalenie przełyku / dysfagia / bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/ świąd (G3/4: 0,7%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); Złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); Gorączka (G3/4: 2,3%); Zatrzymanie płynów (ciężkie/ stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 17,2% oraz 13,5% pacjentów, niezależnie od stosowania G-CSF. G-CSF stosowano w celu wtórnej profilaktyki u 19,3% pacjentów (10,7% cykli). Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 12,1% i 3,4% pacjentów, otrzymujących profilaktycznie G-CSF oraz u 15,6% i 12,9% pacjentów nieotrzymujących profilaktycznie G-CSF (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu raka głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 6,3%); Zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Niedokrwistość (G3/4: 9,2%); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ Zaburzenia węchu; Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Nasilenie łzawienia; Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); Biegunka (G3/4: 2,9%); Wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; Zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); Ból brzucha; Niestrawność; Krwawienie z przewodu	

		pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; Suchość skóry; Złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); Gorączka (G3/4: 0,6%); Zatrzymanie płynów; Obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Niedokrwistość (G3/4: 12,4%); Trombocytopenia (G3/4: 4,0%); Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ Zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Nasilenie łzawienia	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); Wymioty (G3/4: 8,4%);	Niestrawność (G3/4: 0,8%); Ból żołądka i jelit (G3/4: 1,2%); Krwawienie z przewodu	

	Biegunka (G3/4: 6,8%); Zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); Zaparcia (G3/4: 0,4%)	pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); Wysypka ze świądem	Suchość skóry; Złuszczenie	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąicznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); Gorączka (G3/4: 3,6%); Zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); Obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Opisano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami i (lub) radioterapią.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędniaka

Zgłaszano rzadkie przypadki działania ototoksycznego, upośledzenia słuchu i (lub) utraty słuchu.

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5-fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana). Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit. Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występowały skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki utrzymującego się łysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i zaburzeń czynności nerek. W około 20% tych przypadków nie występowały czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek, takie jak jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynacznienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynacznienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki zaburzeń równowagi elektrolitowej. Zgłaszano przypadki występowania hiponatremii w większości związanej z odwodnieniem, wymiotami oraz zapaleniem płuc. Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania.

Objawy

W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych.

Leczenie

Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych.

W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, toksany, kod ATC: L01CD02

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

Pacjenci z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316)

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z

leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano po okresie obserwacji o medianie wynoszącej do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem TAC nie został w pełni wykazany w końcowej analizie.

Ogólnie, wyniki badania wskazują na pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka dla schematu TAC w porównaniu ze schematem FAC.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC analizowano zgodnie z prospektywnie określonymi głównymi czynnikami prognostycznymi:

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Czas przeżycia bez nawrotu choroby			Czas przeżycia całkowitego		
		Współcz. ryzyka*	95% CI	p =	Współcz. ryzyka*	95% CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	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	0,229	0,87	0,67-1,12	0,2746

*współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjenci z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii (GEICAM 9805)

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetakselem w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów w ramieniu FAC) w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby według kryteriów klasyfikacji St. Gallen 1998 (wielkość guza >2 cm i (lub) guz bez receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) i (lub) wysoki stopień złośliwości histologicznej/jądrowej guza (stopień 2. Do 3.) i (lub) wiek pacjentów <35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie w 6 cyklach. Docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po zrandomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentek otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentek otrzymujących FAC.

Przeprowadzono główną i zaktualizowaną analizę. Analiza główna została wykonana, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów wynosił więcej niż 5 lat (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 77 miesięcy). Zaktualizowana analiza została przeprowadzona, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów (oprócz pacjentów, którzy doświadczyli okresu przeżycia bez nawrotu choroby lub przestali podlegać obserwacji) wyniósł 10 lat (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy). Głównym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był okres przeżycia bez nawrotu choroby. Drugim punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był całkowity czas przeżycia (OS).

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu do ramienia FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 16,5%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Dane dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby były nieistotne statystycznie, ale wykazywały pozytywny trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka dla schematu TAC w porównaniu do schematu FAC nie zmienił się.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy) (patrz tabela poniżej):

Analiza podgrup - Badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Czas przeżycia bez nawrotu choroby	
		Współczynnik ryzyka*	95% CI
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1. kategoria wiekowa			
<50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2. kategoria wiekowa			
<35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Wielkość guza			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

* współczynnik ryzyka (TAC/FAC) mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC jest związany z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu choroby w porównaniu ze schematem FAC.

Przeprowadzone analizy podgrup badawczych dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

	TAC	FAC	Współczynnik RYZYKA (TAC/FAC)	
Podgrupy	(n = 539)	(n = 521)	(95% CI)	wartość p
Spełnienie względnych wskazań do chemioterapii ^a				
Nie	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593

Tak	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072
-----	-------------------	-------------------	----------------------	--------

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

^a guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza >5 cm

Współczynnik ryzyka został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z grupą leczoną jako czynnikiem.

Docetaksel w monoterapii

Przeprowadzono dwa porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi z przerzutami: 326 pacjentów po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392 pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie.

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, p = 0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, p = 0,007). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p = 0,54). Przerwano leczenie u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel - z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetaksem z leczeniem skojarzonym mitomycyną C i winblastyną (stosowanymi w dawkach odpowiednio: 12 mg/m² pc. co 6 tygodni i 6 mg/m² pc. co 3 tygodnie). W grupie leczonej docetaksem zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (który wynosił odpowiednio 33% i 12%, p <0,0001), dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby (wynosił odpowiednio 19 tygodni i 11 tygodni, p = 0,0004) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy, p = 0,01).

Podczas tych dwóch badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie.

Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p = 0,10), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p <0,01) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p = 0,03).

Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23,0%).

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą przerzutową, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

- Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, p = 0,0138. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła odpowiednio 37,3 tygodnia (33,4 - 42,1; przedział ufności 95%) w grupie badanej oraz 31,9 tygodnia (27,4 - 36,0; przedział ufności 95%) w grupie kontrolnej.
- Ogólny odsetek odpowiedzi był statystycznie znacznie większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, p = 0,009 i wynosił 59,3% (52,8 - 65,9; przedział ufności 95%) w grupie badanej oraz 46,5% (39,8 - 53,2; przedział ufności 95%) w grupie kontrolnej.

W wyżej omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (odpowiednio 90% i 68,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 33,3% i 10%), zakażenia (odpowiednio 8% i 2,4%), biegunka (odpowiednio 7,5% i 1,4%), astenia (odpowiednio 8,5% i 2,4%) i ból (odpowiednio 2,8% i 0%). Z drugiej strony, w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną stwierdzano częstsze występowanie ciężkiej niedokrwistości (odpowiednio 15,8% i 8,5%) oraz częste występowanie ciężkiej kardiotoksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVE, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoksyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca). W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Research into the Treatment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez niego; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

Parametr	Docetaksel i trastuzumab ¹ n=92	Docetaksel ¹ n=94
Współczynnik odpowiedzi (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	30,5 ² (26,8-nw)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*): „nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć

lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹Pełna analiza (*intent-to-treat*)

²Oszacowana mediana czasu przeżycia

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, w którym stosowano docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano losowo 255 pacjentek do leczenia docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetaksem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną ($p = 0,0126$). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); $p = 0,0058$. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentek leczonych docetaksem w skojarzeniu z kapecytabiną ($p < 0,0001$). Średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamienne dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetaksem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny ($p < 0,01$), leków przeciwbólowych nieopioidowych ($p < 0,01$), innych leków związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaxel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 - 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml.min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbinę (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

Dane dotyczące czasu przeżycia, średniego czasu do wystąpienia progresji oraz odsetków odpowiedzi na leczenie przedstawia poniższa tabela:

	TCis n=408	VCis n=404	Analiza statystyczna
Czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik ryzyka: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 5,4% [95% CI: 0,2; 12,3]
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	Różnice w leczeniu: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediana czasu wolnego od progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Skorygowane dla wielokrotnych porównań i czynników stratyfikacyjnych w obrębie ocenianej grupy pacjentów (stadium choroby oraz obszar leczenia).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) i zostały ocenione za pomocą Euro QoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali oceniającej objawy raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky (KPS). Wyniki te potwierdziły wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych.

Nie udowodniono równoważności, ani mniejszej skuteczności leczenia skojarzonego docetakselu z karboplatiną wobec leczenia referencyjnego VCis.

Rak gruczołu krokowego

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego oceniano w wielośrodowym randomizowanym badaniu III fazy. Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m² pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

Wszystkie 3 schematy podawane były w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem podawanymi stale po 5 mg dwa razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Współczynnik ryzyka	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
wartość p†*	0,0094	0,3624	--
Liczba pacjentów	291	282	300
Współczynnik odpowiedzi PSA** (%)	45,4	47,9	31,7

95% CI wartość p*	(39,5-51,3) 0,0005	(41,9-53,9) <0,0001	(26,4-37,3) --
Liczba pacjentów Współczynnik odpowiedzi bólowej (%)	153 34,6	154 31,2	157 21,7
95% CI wartość p*	(27,1-42,7) 0,0107	(24,0-39,1) 0,0798	(15,5-28,9) --
Liczba pacjentów Odsetek odpowiedzi guza na leczenie (%)	141 12,1	134 8,2	137 6,6
95% CI wartość p*	(7,2-18,6) 0,1112	(4,2-14,2) 0,5853	(3,0-12,1) --

†Stratyfikowany test log-rank

*Próg istotności statystycznej = 0,0175

**PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego

Biorąc pod uwagę fakt, że docetaksel podawany co tydzień wykazywał nieznacznie lepszy profil bezpieczeństwa niż docetaksel podawany co 3 tygodnie, jest możliwe że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia docetaksem podawanym co tydzień.

Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ogólnej jakości życia pomiędzy badanymi grupami.

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS >70 było leczonych albo docetaksem (T) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Pierwszorzędowy punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n=221	CF n=224
Mediana TTP (miesiące)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*wartość p	0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	18,4	8,8
Współczynnik ryzyka	1,293	
(95% CI)	(1,041-1,606)	
*wartość p	0,0201	
Odsetek odpowiedzi na leczenie (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy wskaźnik	16,7	25,9

odpowiedzi na leczenie (%)		
----------------------------	--	--

*Niestratyfikowany test log-rank

CI oznacza przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Analizy w podgrupach, z uwzględnieniem wieku, płci i rasy wykazywały stale przewagę grupy TCF nad grupą CF.

Uaktualnienie analizy przeżycia przeprowadzono po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 41,6 miesiąca. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy, jednakże wyniki były stale bardziej korzystne w grupie TCF. W okresie od 18 do 30 miesięcy obserwacji schemat TCF był jednoznacznie bardziej skuteczny od schematu CF.

Ogólnie, wyniki dotyczące jakości życia (QoL) oraz korzyści klinicznych stale wskazywały na przewagę schematu TCF. U pacjentów leczonych schematem TCF uzyskano dłuższy czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o 5% w skali kwestionariusza QLQ-C30 ($p = 0,0121$) oraz dłuższy okres do ostatecznego pogorszenia wskaźnika sprawności Karnofsky'ego ($p = 0,0088$) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem CF.

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym co najmniej 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT). Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy - 2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66-70 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych i (lub) hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamienne dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, $p = 0,0042$ (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. *overall survival, OS*) była także znamienne większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca).

Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0128$). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Punkt końcowy	Docetaksel + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) **wartość p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI) **wartość p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetakselu + cisplatyna + 5-FU

*Model Coxa (z uwzględnieniem poprawek na lokalizację guza pierwotnego, stadia kliniczne T i N oraz PSWHO)

**Test log-rank

***Test chi kwadrat

Parametry dotyczące jakości życia

Pacjenci leczeni schematem TPF zgłaszali znamienne statystycznie mniejsze pogorszenie stopnia Ogólnego Wskaźnika Zdrowia (ang. *Global health score*) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem PF ($p = 0,01$; przy ocenie stosowano skalę kwestionariusza EORTC QLQ-C30).

Parametry dotyczące korzyści klinicznych

W grupie pacjentów leczonych schematem TPF stwierdzono lepsze wyniki leczenia w porównaniu z grupą leczoną schematem PF w oparciu o skalę sprawności czynnościowej obejmujące podskale dotyczące głowy i szyi (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) przeznaczone do pomiaru, czy mowa pacjenta jest zrozumiała, czy może jeść w miejscu publicznym oraz czy może stosować zwykłą dietę. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W

obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) określano w randomizowanym, wielośrodowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatinę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamienne większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z

ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Punkt końcowy	Docetaksel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące) (95% CI)	70,6 (49,0-ND)	30,1 (20,9-51,5)

Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3-ND)	13,1 (10,6 - 20,2)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) **wartość p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***wartość p	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- chemioradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***wartość p	0,209	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl

*nieskorygowany test log-rank

**nieskorygowany test log-rank, bez korekty na wielokrotne porównania

***test chi-kwadrat, bez korekty na wielokrotne porównania

ND - nie dotyczy

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 $\mu\text{g/ml}$, a wartość AUC - 4,6 h $\cdot \mu\text{g/ml}$. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby

U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa $\geq 2,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2).

Zatrzymanie płynów

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

Leczenie skojarzone

Dokсорubicyna

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z dokсорubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens dokсорubicyny oraz na stężenie dokсорubicynolu (metabolitu dokсорubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, dokсорubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

Kapecytabina

Badanie I fazy, w którym oceniano wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu i wpływ docetakselu na farmakokinetykę kapecytabiny, nie wykazało wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu (C_{max} i AUC) oraz wpływu docetakselu na farmakokinetykę istotnego metabolitu kapecytabiny 5'-DFUR.

Cisplatyna

Klirens docetakselu w leczeniu skojarzonym z cisplatyną był podobny do obserwowanego w monoterapii. Profil farmakokinetyczny cisplatyny podawanej zaraz po wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

Podczas jednoczesnego podawania docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu w grupie 12 pacjentów z guzami litymi nie stwierdzono zmiany właściwości farmakokinetycznych poszczególnych produktów leczniczych.

Prednizon i deksametazon

U 42 pacjentów badano wpływ prednizonu na farmakokinetykę docetakselu, podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem. Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie mutagenne w testach: mikrojąderkowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojąderkowym u myszy. Jednakże nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

Niepożądane działania na jądra, obserwowane w badaniach toksyczności na gryzoniach sugerują, że docetaksel może zaburzać płodność u mężczyzn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użycia i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 24 godziny. Należy go zużyć w ciągu 24 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC w czasie do 7 dni podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 mg/ml: 1 fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem powlekanym warstwą fluorotec, aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off koloru pomarańczowego, zawierająca 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w tekturowym pudełku.

80 mg/4 ml: 1 fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem powlekanym warstwą fluorotec, aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off koloru

czerwonego, zawierająca 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w tekturowym pudełku.

160 mg/8 ml: 1 fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem powlekanym warstwą fluorotek, aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off koloru czerwonego, zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji - należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu docetakselu lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego (Tolnexa, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę) (20 mg/ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml) NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

Docetaksel koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użycia i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

Jeśli fiolki są przechowywane w lodówce, potrzebną liczbę opakowań docetakselu, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu docetakselu, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość docetakselu, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki z igłą.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego Tolnexa wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość docetakselu, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

W razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji zawierający docetaksel należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21200

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.05.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO