

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z pojedynczą dawką zawiera 20 mg/ml docetakselu

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

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

Każda fiolka o pojemności 7 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 140 mg docetakselu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol absolutny 400 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym pacjentów z:

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

Leczenie uzupełniające 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).

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu 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.

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

Produkt leczniczy Camitotic w skojarzeniu 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.

Produkt leczniczy Camitotic w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanego leczenia cytostatycznego. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z niezależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym 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 nadzorem lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Zalecane 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 na dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając jeden dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

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

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 doksorubicynie 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: Dostosowywanie 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 doksorubicyną (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 kluczowym badaniu pierwszy wlew docetakselu podawano następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu. 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 dla trastuzumabu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaxel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatiną 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., podawana w postaci 1-godzinnego wlewu, następnie podaje się cisplatinę w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1 dobie), a następnie w kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu trwającego 24 godziny przez 5 dni, rozpoczynając podawanie pierwszej dawki po zakończeniu wlewu cisplatyny.

Leczenie jest powtarzane 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: Dostosowanie 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 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, następnie podaje się cisplatinę w dawce 75 mg/m² pc., w pierwszej dobie cyklu, a następnie 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 nieoperacyjny ze względów technicznych, małe prawdopodobieństwo wyleczenia chirurgicznego, 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, następnie podaje się cisplatinę w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin, a następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Modyfikacje dawkowania dla cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselom 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 zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie związane 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 kolejnych cyklach, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny, 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 utrzymujący się w czasie następnego cyklu leczenia docetakselom/kapecytabiną należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie pełnymi 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 docetakselom 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.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W przypadku 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 przypadku 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.). Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Objawy toksyczności	Dostosowanie 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 dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz odpowiednie charakterystyki 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

Pacjenci z niewydolnością 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 powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 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) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie wskazane.

W kluczowym 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 > wartości 1 x 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 bezwzględnie wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Ten produkt leczniczy zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Camitotic w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Camitotic 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 danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetaksemem w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

4.3 Przeciwwskazania

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

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów, u których liczba neutrofilów przed rozpoczęciem podawania leku wynosi $< 1\ 500$ komórek/mm³.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

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

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 średnio po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych. Podczas leczenia docetaksemem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Nie należy podawać kolejnego cyklu leczenia docetaksemem, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ utrzymującej się przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksemem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych docetaksemem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza, jeżeli profilaktycznie otrzymywali oni G-CSF. Pacjenci leczeni docetaksemem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (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 docetaksemem 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 nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza

podczas pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, dlatego też lek 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 z następowym złuszczeniem, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkt 4.2).

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, takie jak: wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc/ zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą prowadzić do zgonu. 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 otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków wspomagających może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z niewydolnością 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 ciężkich działań niepożądanych, takich jak zgony związane z działaniem toksycznym, w tym: posocznica, krwawienie z przewodu pokarmowego, które może być śmiertelne, gorączka neutropeniczna, 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 > 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 powinno zalecać się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W kluczowym 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 powinno zalecać się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w

chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z niewydolnością 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 leku (patrz punkt 4.2). Ponieważ produkt leczniczy Camitotic zawiera etanol (400 mg etanolu na 1 ml koncentratu), należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i inne działania.

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U tych pacjentów podczas leczenia należy oceniać czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby pomóc w identyfikacji pacjentów, u których mogą rozwinąć się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

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 rozpoznania torbielowatego obrzęku płamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Inne

Podczas leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, oraz dodatkowo mężczyźni 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 leku (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 i dlatego należy je ocenić i szybko wdrożyć odpowiednie leczenie.

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

Podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu pacjentów należy monitorować 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 pacjentów leczonych schematem docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid(TAC) ryzyko

opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga kontroli hematologicznej.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ nie była istotna statystycznie, dodatni 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

Dostępne są 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 poniżej 65 lat.

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów działań 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 podeszłym wieku leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Dla docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano dużą liczbę zgłoszeń opóźnionych działań niepożądanych w miejscu podania. Chociaż w chwili obecnej mechanizm tych reakcji nie jest znany, obserwowano, że występują one blisko miejsca infuzji kilka dni po podaniu ostatniego cyklu docetakselu i mają wygląd podobny do poparzenia. W niektórych przypadkach zgłaszano hiperpigmentację pęcherzyków i żył. Odnotowano brak związku z liczbą cykli docetakselu i nie zawsze działanie to powtarzało się przy ponownej ekspozycji na docetaksel. W większości przypadków u pacjentów zmiany ustąpiły lub ustępowały w okresie zgłaszania.

Substancje pomocnicze

Etanol

Lek Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu.

Ten produkt leczniczy zawiera 51% etanolu (alkohol), czyli do 3200 mg w 8 ml fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 82 ml piwa lub 34 ml wina.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Należy wziąć pod uwagę możliwe działania ze strony centralnego układu nerwowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym z udziałem 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 prowadziło 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 silnie wiąże się z białkami (powyżej 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 preparatami 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 digoksyny.

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.

Produkt leczniczy Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych leków.

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 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 podczas leczenia docetakselem.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia należy stosować skuteczne metody 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 podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się mężczyznom uzyskanie porady w zakresie przechowania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

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 dokсорubicyną
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną
- 92 pacjentów leczonych docetakselem 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 dokсорubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem)
- 174 pacjentów z rakiem głowy i 251 pacjentów z rakiem szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną 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 zgodnie z terminologią COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu były: neutropenia (odwracalna i niekumulująca się, z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, i średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, łysienie, 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 działania niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i działań 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 wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie łagodne 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 leku (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 ruchowe występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano za 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 w obrębie 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 się uogólniać, 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 często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące 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; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężka: 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%)	Zaparcie (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (ciężkie: 1,4%)	Ból stawów	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%); astenia (ciężka: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężki: 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% odczynu 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 płuc

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%);	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 (nie ciężkie)
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%)	Zaparcie
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		Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 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 w raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące 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 (nie ciężkie)	
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%); zaparcie		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,4%); odczyny skórne (nie ciężkie)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka : 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 płuc

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące 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%)	Zaparcie	
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	Ból mięśni (ciężkie: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 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 raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	

Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny	
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, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, ból kości, ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, ból 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 docetakselem zaobserwowano większą liczbę przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznica niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetakselem (23% w porównaniu z 17%).

Zaburzenia serca

Donoszono 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 często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane
---	--	---

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybica 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	Zwiększone łzawienie	
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%); zaparcie (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
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%); przebarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (G3/4: 2%); ból 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%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (9%)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące 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		Oslabienie 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 (niezbyt ciężkie)	Złuszczająca wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów (G3/4: 0,3%); ból 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 w leczeniu 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 często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4: 1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4:NA)		
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%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%);
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zaburzenia 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%); zaparcie (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	Ból mięśni (G3/4: 0,7%); ból stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4; NA)		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (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 dotyczącym raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316), u 10 z 84 pacjentów z obwodową neuropatią czuciową występującą na końcu podawania chemioterapii, zaburzenia te utrzymywały się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

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 (0,6%) pacjentów w ramieniu TAC i 3 (0,6%) pacjentów w ramieniu FAC rozwinęła się zastoinowa niewydolność serca podczas dalszej obserwacji. 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się w okresie obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosząca 96 miesięcy), 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 utrzymywało się w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia obserwowano u 49 z 532 pacjentów w ramieniu TAC i u 35 z 519 pacjentów w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosząca 77 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316, obrzęk obwodowy utrzymujący się w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia obserwowano u 19 z 119 pacjentów z obrzękiem obwodowym w ramieniu TAC i u 4 z 23 pacjentów z obrzękiem obwodowym w ramieniu FAC. W badaniu GEICAM 9805, obrzęk limfatyczny utrzymywał się w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 z 5 pacjentów z obrzękiem limfatycznym obecnym na końcu chemioterapii.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, u 121 z 202 pacjentek z brakiem miesiączki na końcu podawania chemioterapii stwierdzono, że brak ten utrzymywał się w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki utrzymujący się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia

(mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), występował u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 4 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, dokсорubicynę i cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącym średnio 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, dokсорubicynę i cyklofosfamid. 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 cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia 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		Zwiększenie 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%)	Zaparcie (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 cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka 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 cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu raka głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (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	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		

Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%).	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (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%)	Zaparcie; 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		Ból 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 często występujące działania niepożądane	Często występujące działania niepożądane	Niezbyt często występujące działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (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	Jadłowstę(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 czuciowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (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%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból 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 leku 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 środkami chemioterapeutycznymi i (lub) radioterapią.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), 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 przytomności. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, błyskające światła, 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 błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, perforacji żołądka lub jelit, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zapalenia jelita cienkiego i grubego w przebiegu neutropenii. 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 występował skórny tocień 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.

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.

Zgłaszano przypadki opóźnionych działań niepożądanych w miejscu infuzji, o wyglądzie podobnym do poparzenia, które występowały z nieznaną częstością.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki zaburzenia równowagi elektrolitowej. Zgłaszano przypadki występowania hiponatremii w większości związanej z odwodnieniem, wymiotami oraz zapaleniem płuc.

Obserwowano hipokaliemię, niedobór magnezu we krwi i hipokalcemię, zwykle w połączeniu 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. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być hospitalizowany na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne monitorowanie czynności życiowych. W przypadku przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. 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: lek przeciwnowotworowy, taksany, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwale 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 i produkt leczniczy ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną 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 docetaksem 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 dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC) albo dokсорubicynę 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-godzinnego 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 cyprofloksacyne 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 do maksymalnie 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 do badania włączono połowę pacjentów. Drugą analizę pośrednią wykonano po zarejestrowaniu 400 przypadków przeżycia wolnego od choroby (DFS), 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 wystąpił u nich jeden z punktów końcowych: przeżycie wolne od choroby lub zgon przed okresem obserwacji po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było całkowite przeżycie (OS).

Kończącą analizę wykonano w rzeczywistym średnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie wolne od choroby w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w 10-letniej obserwacji było mniejsze u pacjentów

otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględne zmniejszenie ryzyka 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. bezwzględne zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem TAC nie został całkowicie 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 ryzyka.

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie wolne od choroby			Przeżycie całkowite		
		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	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym przeżyciem wolnym od choroby oraz przeżyciem całkowitym 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 produktu docetaksel 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 docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę 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 w postaci 1-godzinnej wlewu, 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 randomizowaniu 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% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

Przeprowadzono jedną pierwotną i jedną zaktualizowaną analizę. Pierwotną analizę przeprowadzono, gdy czas obserwacji u wszystkich pacjentów przekroczył 5 lat (mediana czasu obserwacji 77

miesiący). Długą, zaktualizowaną analizę przeprowadzono, kiedy wszyscy pacjenci zgłosili się na swoją wizytę kontrolną po 10-letnim (mediana czasu obserwacji 10 lat i 5 miesięcy) okresie obserwacji (chyba, że wcześniej osiągnęli oni punkt końcowy - przeżycie wolne od choroby lub zostali wykluczeni z obserwacji). Przeżycie wolne od choroby stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, a całkowite przeżycie- drugorzędowy punkt końcowy.

W medianie czasu obserwacji wynoszącej 77 miesięcy w ramieniu TAC wykazano znamienne dłuższe przeżycie wolne od choroby niż w ramieniu FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie o 32% ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów leczonych FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01).

W medianie czasu obserwacji wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, pacjenci leczeni schematem TAC uzyskali 16,5% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,84, 95% CI (0,65 – 1,08), p = 0,01). Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby nie były istotne statystycznie, ale były nadal związane z pozytywnym trendem na korzyść TAC.

W medianie czasu obserwacji wynoszącej 77 miesięcy całkowite przeżycie było dłuższe w ramieniu TAC i pacjenci leczeni schematem TAC mieli 24% zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29), jednak rozkład całkowitego przeżycia nie różnił się istotnie pomiędzy dwoma grupami. W medianie czasu obserwacji wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, pacjenci leczeni schematem TAC uzyskali 9% zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Po ośmiu latach obserwacji współczynnik przeżycia wyniósł 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC. Po 10 latach obserwacji współczynnik przeżycia w ramieniu TAC wyniósł 91,3%, a w ramieniu FAC 89%.

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla ramienia TAC w porównaniu do ramienia FAC pozostał niezmienny.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (w medianie czasu obserwacji wynoszącej 77 miesięcy) (patrz tabela poniżej):

Analizy podgrupy – 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	Przeżycie wolne od choroby (DFS)	
		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
Rozmiar 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	64	0,79	0,24-2,6

stopień nieoszacowany)			
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 przeżyciem wolnym od choroby w porównaniu ze schematem FAC.

Rozpoznawcze analizy podgrup dotyczące przeżycia wolnego od choroby u pacjentów spełniających kryteria chemioterapii 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
Spełnia względne wskazania do zastosowania 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

^aguz 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 lekami 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 (52% względem 37%, p = 0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (12 tygodni względem 23 tygodni, p = 0,007), pozostawał jednak bez wpływu na całkowity czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby (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 kardiotoksyczności (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: 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 (33% względem 12%, p < 0,0001), dłuższy

czas do wystąpienia progresji choroby (19 tygodni względem 11 tygodni, $p = 0,0004$) oraz dłuższe przeżycie całkowite (11 miesięcy względem 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 $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci 1-godzinnego wlewu, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci 3-godzinnego wlewu. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie. Nie wpływając na główny punkt końcowy, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; $p = 0,10$), docetaksel wydłużał medianę czasu do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; $p < 0,01$) i medianę 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 $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w skojarzeniu z docetaksem (w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną (podawaną w dawce $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w dawce $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach w dniu 1 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.
- Całkowity wskaźnik odpowiedzi był statystycznie znamienne 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 omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (90% względem 68,6%), gorączka neutropeniczna (33,3% względem 10%), zakażenia (8% względem 2,4%), biegunka (7,5% względem 1,4%), astenia (8,5% względem 2,4%) i ból (2,8% względem 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 kardiotoxyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), bezwzględne zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz bezwzględne zmniejszenie LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoxyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (jeden z powodu wstrząsu septycznego i 3 z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W obu grupach jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu 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 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów

otrzymywało wcześniej leczenie uzupełniające z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. Główną metodą diagnostyczną służącą do określenia stanu receptora HER2 w tym badaniu była metoda immunohistochemiczna (IHC). 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 (CI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) (CI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana TTP (miesiące) (CI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana przeżycia (miesiące) (CI 95%)	30,5 ² (26,8-nw)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = czas do progresji (*time to progression*): „nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć czasu lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹Pełna analiza (*intent-to-treat*)

²Oszacowane średnie przeżycie

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 zakwalifikowano 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). całkowity 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, czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a całkowite przeżycie było statystycznie znacząco dłuższe w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care – BSC). Odsetek jednorocznego przeżycia był także znacząco większy u pacjentów leczonych docetaksem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny ($p < 0,01$), leków przeciwbólowych nieopiodowych ($p < 0,01$), innych leków związanych z

chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy 1218 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status – KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, randomizowano do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min.}$) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbinę (V) w dawce $25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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
Przeżycie całkowite (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Iloraz ryzyka: 1,122 [97,2% przedział ufności: 0,937; 1,342]*
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 5,4% [95% przedział ufności: - 1,1; 12,0]
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	Różnice w leczeniu: 6,2% [95% przedział ufności: 0,2; 12,3]
Mediana czasu do wystąpienia progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Iloraz ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

* Właściwe przy wielokrotnych porównaniach i dostosowane do czynników stratyfikacyjnych w obrębie ocenianej grupy pacjentów (stadium choroby oraz obszar leczenia).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, globalnego oszacowania jakości życia (ang. Quality of Life - QoL) 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'ego (ang. Karnofsky performance status). Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły wyniki otrzymane w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych.

Dla leczenia skojarzonego docetataksel z karboplatiną nie udowodniono równoważności ani mniejszej skuteczności w porównaniu do leczenia referencyjnego VCis.

Rak gruczołu krokowego

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem upacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego oceniano w wieloośrodkowym,

randomizowanym badaniu III fazy. Ogółem 1006 pacjentów z KPS \geq 60 przydzielono losowo do następujących grup:

- Docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- Docetaksel 30 mg/m² pc. podawany 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 nieprzerwanie 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 przedstawiono w poniższej tabeli:

<i>Punkt końcowy</i>	<i>Docetaksel co trzy tygodnie</i>	<i>Docetaksel co tydzień</i>	<i>Mitoksantron co trzy tygodnie</i>
<i>Liczba pacjentów</i>	335	334	337
<i>Mediana przeżycia (miesiące)</i>	18,9	17,4	16,5
<i>95% CI</i>	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
<i>Współczynnik ryzyka</i>	0,761	0,912	-
<i>95% CI</i>	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	-
<i>wartość p**</i>	0,0094	0,3624	-
<i>Liczba pacjentów</i>	291	282	300
<i>Współczynnik odpowiedzi PSA** (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95% CI</i>	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>wartość p*</i>	0,0005	< 0,0001	-
<i>Liczba pacjentów</i>	153	154	157
<i>Współczynnik odpowiedzi bólowej (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95% CI</i>	(27,1-42,4)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>wartość p*</i>	0,0107	0,0798	-
<i>Liczba pacjentów</i>	141	134	137
<i>współczynnik odpowiedzi ze strony guza</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95% CI</i>	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>wartość p*</i>	0,1112	0,5853	-

*Stratyfikowany log-rank test

**Próg istotności statystycznej = 0,0175

**PSA: swoisty antygen 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 docetakselem podawanym co tydzień.

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

Gruczołakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne, którego celem było określenie bezpieczeństwa i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w leczeniu przerzutów. Ogółem 445 pacjentów z KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m² pc. w dniu 1.) w połączeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w dniu 1.) 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 (1 000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni). Czas

leczenia (1 cykl) 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. Pierwszorzędowym 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 dotyczące skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

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

*Test logarytmiczny rang bez stratyfikacji

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

Uaktualnienie analizy przeżycia przeprowadzono po medianie okresu obserwacji wynoszącym 41,6 miesiąca i nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy, jednakże wyniki były niezmiennie 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 (ang. quality of life, QoL) oraz korzyści klinicznych niezmiennie 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, otwartym

badaniu III fazy (TAX 323). W badaniu tym 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz stanem sprawności ogólnej 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., 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 przypadku wystąpienia co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach leczenia. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 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 otrzymywali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. a następnie 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 przypadku wystąpienia co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach leczenia. 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/hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Całkowita dawka zalecana w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza było dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacyne 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 (ang. progression-free survival, PFS). 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 całkowitego 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 dotyczące 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 + cisplatyna + 5-FU n = 177	Cisplatyna + 5-FU n = 181
Mediana przeżycia bez 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 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) ***wartość p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia ± radioterapia] (%) (95% CI) ***wartość p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	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 logarytmiczny rang

***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 (ang. performance status scale for head and neck, PSS-HN) 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 stanu sprawności ogólnej 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 (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz stanem sprawności ogólnej według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z nieoperacyjnym guzem, 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. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w pierwszej dobie, następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, a następnie 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1 000 mg/m² pc. na dobę od pierwszej do czwartej doby. Podano 3 cykle powtarzane co trzy tygodnie. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym otrzymywali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin w pierwszej dobie, a następnie 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1 000 mg/m² pc. na dobę od pierwszej do piątej doby. Podano 3 cykle powtarzane co trzy

tygodnie. 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 raz na tydzień podawano karboplatinę (AUC 1,5) we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę (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 chirurgiczne pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu otrzymującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, całkowite 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 29% zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu 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 (HR) 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 + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255	Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246
Mediana całkowitego przeżycia (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 przeżycia bez progresji (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) ***wartość p	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia ± chemioradioterapia] (%) (95% CI) ***wartość p	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
	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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań docetakselu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (informacja na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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 dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu 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-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μ g/ml, a wartość AUC - 4,6 h. μ 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

Doksorubicyna

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie

wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny 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.

Prednizon

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

Kwas cytrynowy bezwodny

Powidon

Polisorbat 80

Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

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

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rekonstytucję i (lub) rozcieńczanie należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji, przechowywany w temperaturze poniżej 25°C i w workach innych niż wykonane z PVC, jest stabilny przez 8 godzin. Roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń przez okres 3 dni, jeśli roztwór jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C i chroniony przed światłem.

Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu fiolki i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej (typu I) oraz aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenowym dyskiem. Fiolka może być umieszczona w plastikowej ochronnej osłonce, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

Fiolka z 1 ml koncentratu zawierająca 20 mg docetakselu.

Fiolka z 4 ml koncentratu zawierająca 80 mg docetakselu.

Fiolka z 7 ml koncentratu zawierająca 140 mg docetakselu.

Fiolka z 8 ml koncentratu zawierająca 160 mg docetakselu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Camitotic jest lekiem przeciwnowotworowym i podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu leczniczego Camitotic należy zachować szczególną ostrożność. Produkty cytotoksyczne powinny być przygotowywane do podania tylko przez personel, który został przeszkolony w bezpiecznym posługiwaniu się takimi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem pracy należy zapoznać się

z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi produktów cytotoksycznych. Zaleca się używanie rękawiczek. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu produktu leczniczego Camitotic lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu leku Camitotic lub roztworu do infuzji z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji

W celu uzyskania dawki leku wymaganej dla indywidualnego pacjenta, może być konieczna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego Camitotic, 20 mg/ml, koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji. Na podstawie dawki w mg obliczonej dla pacjenta, zachowując warunki aseptyki, przy użyciu strzykawki zaopatrzonej w igłę, pobrać z odpowiedniej liczby fiolek odpowiednią objętość docetakselu, 20 mg/ml. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu wymaga 7 ml produktu leczniczego Camitotic, 20 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

W przypadku dawek poniżej 192 mg docetakselu, odpowiednią objętość produktu leczniczego Camitotic, 20 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć do woreczka o pojemności 250 ml lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. Dla dawek przekraczających 192 mg docetakselu należy stosować większą niż 250 ml 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. Rozcieńczony roztwór powinien zostać zużyty w ciągu 8 godzin i w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej i w normalnych warunkach oświetlenia.

Podanie

Instrukcja podania, patrz punkt 4.2.

Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, ten produkt leczniczy należy przed zastosowaniem obejrzeć i roztwory z widocznym osadem 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17400

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2010
Data przedłużenia ostatniego pozwolenia: 07.03.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.02.2018