

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Lek, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg docetakselu bezwodnego (*Docetaxelum*).

2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego (*Docetaxelum*).

8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 80 mg docetakselu bezwodnego (*Docetaxelum*).

16 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 160 mg docetakselu bezwodnego (*Docetaxelum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,75 ml etanolu bezwodnego (591 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrysty, bledożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel Lek w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i bez takich przerzutów.

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

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

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

Docetaxel Lek 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.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel Lek w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka

Docetaxel Lek w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaxel Lek w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w indukcyjnym leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i podawać go tylko pod kontrolą lekarza z kwalifikacjami do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi można zastosować (jeśli nie ma przeciwwskazań) premedykację składającą się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon, w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu (patrz punkt 4.4). W celu zmniejszenia ryzyka objawów toksyczności hematologicznej można zapobiegawczo podać G-CSF.

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

Docetaxel podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i bez przerzutów 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 TAC), patrz także „Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia”.

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami

zalecana dawka docetakselu w monoterapii wynosi 100 mg/m² pc. W leczeniu pierwszej linii docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. podaje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

Zalecana dawka docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, przy czym trastuzumab podawany jest co tydzień. W badaniach pilotażowych pierwszą infuzję docetakselu podawano następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu infuzji trastuzumabu, jeśli podana uprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawkowanie i sposób podawania trastuzumabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Podczas leczenia skojarzonego 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 jedzeniu) przez 2 tygodnie, po czym następuje 1 tydzień przerwy. Obliczenie dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania obejmuje docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., a natychmiast po nim cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii z zastosowaniem platyny, zalecana dawka docetakselu w monoterapii wynosi 75 mg/m² pc.

Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Jednocześnie 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. w infuzji trwającej 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w infuzji trwającej od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). Przez kolejnych 5 dni podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc. w postaci ciągłej 24-godzinnej infuzji, przy czym pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu infuzji cisplatyny. Cykle leczenia powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację lekami przeciwwymiotnymi i muszą być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. W celu zmniejszenia ryzyka toksyczności hematologicznej należy zapobiegawczo podawać G-CSF (patrz także „Dostosowanie dawki w trakcie leczenia”).

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymywać premedykację lekami przeciwwymiotnymi i muszą być odpowiednio nawodnieni przed i po podaniu cisplatyny. W celu zmniejszenia ryzyka toksyczności hematologicznej można zapobiegawczo podawać G-CSF. Wszystkim pacjentom otrzymującym docetaksel w ramach badań klinicznych TAX 323 i TAX 324 podawano zapobiegawczo antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna poprzedzająca radioterapię (TAX 323)
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnej infuzji, po której podaje się przez 1 godzinę cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Przez następnych pięć dni podaje się w ciągłej infuzji 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc. na dobę. Ten schemat stosuje się co 3 tygodnie przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna poprzedzająca chemioradioterapię (TAX 324)
W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (guz nienadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego i próba zachowania narządu) zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnej infuzji w pierwszej dobie. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji

trwającej od 30 minut do 3 godzin, a potem 5-fluorouracyl w ciągłej infuzji, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat stosuje się co 3 tygodnie przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Modyfikacje dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

Docetaksel należy podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi co najmniej 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselom wystąpiła gorączka neutropeniczna z liczbą neutrofilów mniejszą niż 500 komórek/mm³ przez dłużej niż jeden tydzień, 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. Jeśli mimo zmniejszenia dawki do 60 mg/m² pc. opisane objawy utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

Profilaktykę pierwotną z zastosowaniem G-CSF należy rozważyć u pacjentów, którzy otrzymują docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC), jako uzupełniające leczenie raka piersi.

U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie związane z neutropenią, dawkę docetakselu we wszystkich kolejnych cyklach leczenia należy zmniejszyć do 60 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którzy otrzymywali początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła mniej niż 25 000 komórek/mm³ lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, lub u pacjentów z ciężką toksycznością niehematologiczną, dawkę docetakselu należy zmniejszyć w kolejnych cyklach do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny znajduje się w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny.
- U pacjentów, u których po raz pierwszy wystąpiła toksyczność 2. stopnia utrzymująca się w czasie następnego cyklu leczenia skojarzonego docetakselom z kapecytabiną, leczenie należy opóźnić do czasu powrotu toksyczności do stopnia 0-1 i wznowić je stosując pełną dawkę początkową.
- U pacjentów, u których podczas któregośkolwiek cyklu leczenia wystąpiła po raz drugi toksyczność 2. stopnia lub po raz pierwszy toksyczność 3. stopnia, leczenie należy opóźnić aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie wznowić leczenie docetakselom w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia, podawanie docetakselu należy przerwać.

Wskazówki dotyczące modyfikacji dawki trastuzumabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

Jeśli mimo podawania G-CSF wystąpi gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią, dawkę docetakselu należy zmniejszyć z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Gdyby wystąpiły kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, dawkę docetakselu należy zmniejszyć z 60 mg/m² pc. do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia dawkę docetakselu należy zmniejszyć z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy podawać pacjentom docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie powróci do wartości ponad 1500 komórek/mm³, a płytek do ponad 100 000 komórek/mm³. W razie utrzymywania się toksyczności hematologicznej, stosowanie docetakselu należy przerwać (patrz punkt 4.4.).

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów otrzymujących 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 leczenie.
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 znajdują się w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

W pilotażowych badaniach klinicznych raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN) pacjentom, u których wystąpiła neutropenia z powikłaniami (w tym przedłużona neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie), zalecono zastosowanie we wszystkich kolejnych cyklach G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dniach 6.-15.).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej 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 ponad GGN i (lub) zwiększoną aktywnością AlAT i AspAT >3,5 x GGN oraz zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6 x GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki, ale docetakselu nie należy podawać, chyba że jest to ściśle wskazane.

Z głównego badania klinicznego, w którym pacjentom z gruczolakorakiem żołądka podawano docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, wyłączono pacjentów z aktywnością AlAT i (lub) AspAT >1,5 x GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej >2,5 x GGN i ze stężeniem bilirubiny przekraczającym GGN. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, chyba że jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z chemioterapią w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze skuteczności i bezpieczeństwa stosowania docetakselu w leczeniu raka jamy nosowo-gardłowej u dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 18 lat.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania docetakselu u dzieci i młodzieży w następujących wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, rak żołądka i rak głowy i szyi bez słabo zróżnicowanego raka jamy nosowo-gardłowej typu II i III.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w wieku 60 lat lub starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, początkową dawkę kapecytabiny należy zmniejszyć do 75% dawki zalecanej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

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 leczenia jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak dostępnych danych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym docetakselu. Nadir liczby neutrofilów występował średnio (mediana) po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale czas ten może być krótszy u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnemu leczeniu. U wszystkich pacjentów otrzymujących docetaksel należy często kontrolować morfologię krwi. Kolejny cykl leczenia docetakselem należy zastosować, gdy liczba neutrofilów powróci do wartości co najmniej 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W razie ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm³ przez co najmniej siedem dni) podczas cyklu leczenia docetakselem zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnych cyklach leczenia lub zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (TCF) była mniejsza, jeśli otrzymywali oni zapobiegawczo G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjentów otrzymujących schemat leczenia TCF należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Częstość gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) była mniejsza, jeśli otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF. Pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF należy rozważyć u pacjentów otrzymujących TAC we wspomagającym leczeniu raka piersi w celu zmniejszenia ryzyka powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza z ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych. Wprawdzie większość przypadków notowano w pierwszym lub drugim cyklu leczenia obejmującego docetaksel, ale zapalenie jelit może wystąpić w dowolnym czasie i może prowadzić do zgonu nawet w pierwszym dniu. Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują wczesne objawy ciężkiego działania toksycznego na przewód pokarmowy (patrz punkty

4.2, 4.4 „Układ krwiotwórczy” i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej lub drugiej infuzji. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut od rozpoczęcia infuzji docetakselu, dlatego dostępne musi być odpowiednie wyposażenie umożliwiające leczenie niedociśnienia tętniczego i skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości z nieznacznymi objawami, tj. zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, przerwanie leczenia docetakselom nie jest konieczne. Jednak wystąpienie ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, wymaga natychmiastowego przerwania podawania docetakselu i zastosowania odpowiedniego leczenia. 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 docetakselom.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Notowano ciężkie objawy, takie jak wykwyty skórne, po których następowało złuszczenie prowadzące do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselom (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 oddechowe

Zgłaszano zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, zwłóknienie płuc i niewydolność oddechową. Mogą one prowadzić do zgonu. U pacjentów poddawanych jednocześnie radioterapii opisywano przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Jeśli wystąpią nowe objawy płucne lub nasilą się istniejące objawy, pacjentów należy ściśle kontrolować, szybko zbadać i odpowiednio leczyć. Zaleca się przerwanie podawania docetakselu do czasu ustalenia rozpoznania. Wczesne zastosowanie metod podtrzymujących może wspomóc złagodzenie przebiegu choroby. Należy uważnie ocenić korzyści ze wznowienia leczenia docetakselom.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których aktywność aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) ponad 1,5-krotnie przekraczała górną granicę normy (GGN), a aktywność fosfatazy zasadowej była ponad 2,5-krotnie większa od wartości GGN, większe było ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak zakończone zgonem działania toksyczne, w tym posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, małopłytkowość, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów ze zwiększonymi wynikami testów czynności wątroby (ang. liver function test, LFT), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselom oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) >3,5 x GGN oraz aktywnością fosfatazy zasadowej >6 x GGN nie zaleca się zmniejszenia dawki leku, ale docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Z udziału w pilotażowym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka wykluczono pacjentów, u których

aktywność AlAT i (lub) AspAT była $>1,5$ x GGN oraz aktywność fosfatazy zasadowej wynosiła $>2,5$ x GGN, a stężenie bilirubiny w surowicy było większe niż wartość GGN. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy stosować u nich docetakselu, chyba że jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Układ nerwowy

Wystąpienie objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego wymaga zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem, zwłaszcza po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i wiązała się z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów kwalifikujących się do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej, a następnie kontrolować czynność serca w trakcie leczenia (np. co trzy miesiące) w celu wykrycia ewentualnie rozwijających się zaburzeń czynności serca. Więcej szczegółów znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego trastuzumabu.

U pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu ze schematami leczenia obejmującymi doksorubicynę, 5-fluorouracyl i (lub) cyklofosfamid zgłaszano występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego (niekiedy zakończonych zgonem), patrz punkt 4.8. Zaleca się ocenę czynności serca przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem opisywano obrzęk płamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, CMO). Pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia, należy szybko poddać pełnemu badaniu okulistycznemu. W razie rozpoznania CMO podawanie docetakselu należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Inne

Pacjenci (zarówno kobiety, jak i mężczyźni) muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu i silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nafazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), patrz punkt 4.5.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

Powikłana neutropenia

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesnymi objawami toksycznego działania na żołądek i jelita mogą być: ból i tkliwość brzucha, gorączka, biegunka z neutropenią lub bez neutropenii. Dlatego należy je monitorować i szybko wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca

Podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zastoinowej niewydolności serca. Wykazano, że u leczonych TAC pacjentów z rakiem piersi i zajęciem węzłów chłonnych ryzyko zastoinowej niewydolności serca jest większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Białaczka

U pacjentów leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych badań hematologicznych.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej nie była znacząca statystycznie w odniesieniu do okresu przeżycia bez objawów choroby (DFS) i całkowitego przeżycia (OS), dodatni współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej, leczonych schematem TAC, nie został w pełni wykazany w analizie końcowej (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania docetakselu w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku powyżej 70 lat jest ograniczona.

Spśród 333 pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie w ramach badania raka gruczołu krokowego, 209 pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat i 68 pacjentów miało ponad 75 lat. Podczas stosowania docetakselu co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstotścią co najmniej 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstotścią o co najmniej 10 % większą u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Spśród 300 pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu raka żołądka (221 pacjentów uczestniczących w badaniu III fazy i 79 pacjentów w badaniu II fazy), 74 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 4 pacjentów miało co najmniej 75 lat. Częstość ciężkich działań niepożądanych była większa u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Częstość następujących działań niepożądanych (wszystkich stopni) była o co najmniej 10% większa u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Pacjentów w podeszłym wieku leczonych z zastosowaniem schematu TCF należy ściśle monitorować.

Substancje pomocnicze

Fiolka 2 ml

Ten produkt leczniczy zawiera 74% v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 1181,7 mg na 20 mg, co jest równoważne 29,4 ml piwa, 12,3 ml wina na 20 mg.

Fiolka 8 ml

Ten produkt leczniczy zawiera 74% v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 4726,8 mg na 80 mg, co jest równoważne 118,2 ml piwa, 49,2 ml wina na 80 mg.

Fiolka 16 ml

Ten produkt leczniczy zawiera 74% v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 9453,6 mg na 160 mg, co jest równoważne 236,3 ml piwa, 98,5 ml wina na 160 mg.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

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

Alkohol zawarty w produkcie leczniczym może zmieniać działania innych leków.

Alkohol zawarty w produkcie leczniczym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy zwrócić uwagę na możliwość wpływu alkoholu u na ośrodkowy układ nerwowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie substancji, które pobudzają, hamują lub są metabolizowane przy udziale (i mogą w ten sposób hamować kompetycyjnie aktywność enzymu) izoenzymu 3A cytochromu P450, takich jak cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania docetakselu jednocześnie z tymi produktami leczniczymi ze względu na możliwość znaczących interakcji.

Podczas jednoczesnego stosowania docetakselu i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 może zwiększyć się częstość działań niepożądanych docetakselu na skutek osłabionego metabolizmu. Jeśli jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nafazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) jest konieczne, należy zapewnić ścisłą kontrolę kliniczną i, jeśli to wskazane, dostosować dawkę docetakselu (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetyki przeprowadzonym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu i silnego inhibitora CYP3A4 (ketokonazol) prowadziło do znaczącego zmniejszenia (o 49%) klirensu docetakselu.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Docetaksel jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4, a prednizon jest znanym induktorem jego aktywności. Nie obserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel jest w dużym stopniu związany z białkami (>95%). Wprawdzie nie badano formalnie w warunkach *in vivo* interakcji docetakselu stosowanego jednocześnie z innymi lekami, ale interakcje *in vitro* z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol i walproinian sodu nie wpływają na wiązanie docetakselu z białkami. Także deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na wiązanie digoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę tych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wskazywały na możliwość interakcji między docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny stosowanej w skojarzeniu z docetakselem był o około 50% większy niż w przypadku karboplatyny podawanej w monoterapii.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Wykazano, że u królików i szczurów docetaksel działa toksycznie na zarodki i płody oraz zmniejsza płodność szczurów. Podobnie jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, docetaksel stosowany u kobiet w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego docetaksel wolno stosować w okresie ciąży wyłącznie w razie bezwzględnych wskazań.

Kobietom w okresie rozrodczym otrzymującym docetaksel należy odradzić zajście w ciążę i zalecić natychmiastowe poinformowanie lekarza o zajściu w ciążę.

Karmienie piersią

Docetaksel jest substancją lipofilną, ale nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiecego. Dlatego ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia docetakselem.

Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

W trakcie leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Płodność

W badaniach nieklinicznych docetaksel wykazywał działania genotoksyczne i może zmieniać płodność mężczyzn (patrz punkt 5.3). Mężczyznom leczonym docetakselem należy odradzić poczęcie dziecka w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Pacjenci mogą zasięgnąć porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania we wszystkich wskazaniach

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących w monoterapii docetaksel w dawce, odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc.
- 258 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z trastuzumabem
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 1276 pacjentów (odpowiednio, 744 i 532 pacjentów uczestniczących w badaniu TAX 316 i GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 uczestników badania III fazy oraz 79 pacjentów biorących udział w badaniu II fazy), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem)
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane opisano stosując kryteria NCI (ang. National Cancer Institute): stopień 3=G3; stopień 3-4=G3/4; stopień 4=G4 oraz terminologię COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA.

Częstości zdefiniowano 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanym samego docetakselu są: neutropenia (przemijająca i niekumulująca się, z najmniejszą liczbą neutrofilów po średnio (mediana) 7 dniach i medianą czasu trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącą 7 dni), niedokrwistość, łysienie,

nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, jeśli jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Przedstawiono działania niepożądane (wszystkich stopni), które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem. Stwierdzono zwiększenie częstości ciężkich działań niepożądanych (40% vs. 31%) i działań niepożądanych 4. stopnia (34% vs. 23%) u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii.

Przedstawiono najczęstsze ($\geq 5\%$) działania niepożądane związane z leczeniem skojarzonym z kapecytabiną, odnotowane w badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Często obserwowano następujące działania niepożądane docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w ciągu kilka minut po rozpoczęciu infuzji docetakselu i były zwykle lekkie do umiarkowanych. Najczęściej opisywanymi objawami były nagłe zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem tętniczym i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga zmniejszenia dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawami czuciowymi o nasileniu lekkim do umiarkowanego są parestezje, dysestezje lub ból włącznie z pieczeniem. Objawem zaburzeń neuromotorycznych jest głównie osłabienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, na ogół lekkie do umiarkowanych. Reakcje te charakteryzowały się wysypką obejmującą miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (włącznie z ciężkim zespołem dłoniowo-podeszwowym), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej, często ze świądem. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu docetakselu w infuzji. Rzadziej występowały ciężkie objawy, takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które rzadko prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem i oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania infuzji były zazwyczaj lekkie 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 zwiększenie masy ciała. Obrzęki obwodowe zaczynają się zwykle od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 100 mg/m² pc. w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, zakończone	Zakażenie związane z neutropenią stopnia G4 (G3/4: 4,6%)	

	zgonem 1,7% przypadków)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); Niedokrwistość (G3/4: 8.9%); Gorączka neutropeniczna	Małopłytkowość (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%); Zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze; Nadciśnienie tętnicze; Krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężka: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej 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; Reakcje skórne (G3/4: 5.9%); Zaburzenia paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (ciężki: 1,4%)	Ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%); Astenia (ciężka: 11,2%); Ból	Reakcja w miejscu podania infuzji; Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego (ciężki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (<5%); G3/4 Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (<4%); G3/4 Zwiększona	

		aktywność AspAT (<3%); G3/4 Zwiększona aktywność AlAT (<2%)	
--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 100 mg/m² pc. w monoterapii

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przypadki krwawienia związane z małopłytkowością stopnia 3/4.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: jeden przypadek nieodwracalnego łysienia po zakończeniu badania. 73% przypadków odczynów skórnych ustępowało w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Mediana dawki skumulowanej prowadzącej do przerwania leczenia była większa niż 1000 mg/m² pc., a mediana czasu do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosiła 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów następuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (mediana dawki skumulowanej: 818,9 mg/m² pc.) niż u pacjentów, u których nie zastosowano premedykacji (mediana dawki skumulowanej: 489,7 mg/m² pc.). Jednak zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych cykli chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); Niedokrwistość (G3/4: 10,8%); Małopłytkowość (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G3/4: 1,7%); Wymioty (G3/4: 0,8%); Biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Reakcje skórne (G3/4: 0,8%);	Zaburzenia paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 12,4%); Zatrzymywanie płynów (ciężkie: 0,8%); Ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (<2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); Niedokrwistość (G3/4: 9,4%); Gorączka neutropeniczna; Małopłytkowość (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G3/4: 7,8%); Biegunka (G3/4: 6,2%); Wymioty (G3/4: 5%); Zaparcie		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Zaburzenia paznokci (ciężkie: 0,4%); Reakcje skórne (bez ciężkich przypadków)		
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 infuzji	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększone stężenie bilirubiny we	G3/4 Zwiększona aktywność AspAT

		krwi (<2,5%); G3/4 Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (<2,5%)	(<1%); G3/4 Zwiększona aktywność AlAT (<1%)
--	--	--	--

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); Niedokrwistość (G3/4: 6,9%); Małopłytkowość (G4: 0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		
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 tętnicze (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%); Wymioty (G3/4: 7,6%); Biegunka (G3/4: 6,4%); Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcie	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Zaburzenia paznokci (ciężkie: 0,7%); Reakcje skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (ciężki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 9,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); Gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcja w miejscu infuzji; Ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (2,1%);	G3/4 Zwiększona aktywność AspAT (0,5%);

		G3/4 Zwiększona aktywność ALAT (1,3%)	G3/4 Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (0,3%)
--	--	---------------------------------------	--

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); Gorączka neutropeniczna (w tym neutropenia związana z gorączką i stosowaniem antybiotyków) lub posocznica neutropeniczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje; Ból głowy; Zaburzenia smaku, Niedoczulica	
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie; Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa; Ból gardłowo-krtaniowy; Zapalenie nosogardzieli; Dusznosc; Kaszel; Wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności; Biegunka; Wymioty; Zaparcie; Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej; Niestrawność; Ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Rumień; Wysypka; Zaburzenia 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; Obrzęki obwodowe; Gorączka; Uczucie zmęczenia; Zapalenie błon śluzowych; Ból; Choroba grypopodobna; Ból w klatce piersiowej; Dreszcze	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna była większa u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel w porównaniu z grupą otrzymującą sam docetaksel (neutropenia stopnia 3/4: 32% vs. 22% wg kryteriów NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę na możliwość niedoszacowania danych, gdyż wiadomo, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. powoduje u 97% pacjentów neutropenię, u 76% w stopniu 4., na podstawie nadiru liczby komórek krwi. U pacjentów leczonych trastuzumabem i docetaksem częściej obserwowano neutropenię z gorączką lub neutropenię z posocznicą niż w grupie pacjentów otrzymujących tylko docetaksel (23% vs. 17%).

Zaburzenia serca

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: <1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Małopłytkowość (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 1%); Zmniejszony apetyt	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 gardłowo-krtaniowy (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); Kaszel (G3/4: <1%); Krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej 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 w nadbrzuszu; Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%); Łysienie (G3/4: 6%); Zaburzenia paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; Wysypka rumieniowata (G3/4: <1%); Odbarwienie paznokci; Oddzielanie się płytki paznokciowej (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (G3/4: 2%); Ból stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyn (G3/4: <1%); Ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); Gorączka (G3/4: 1%); Zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%); Obrzęki obwodowe (G3/4: 1%)	Letarg; Ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie (G3/4: 3,3%)	

pasożytnicze		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); Niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Małopłytkowość (G3/4: 0,6%); Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (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 lewokomorowej 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 błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie gardła (G3/4: 0,9%); Wymioty (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Zaburzenia paznokci (bez ciężkich przypadków)	Wysypka złuszcząca (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%); Zatrzymywanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych podczas leczenia uzupełniającego docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805) – dane zbiorcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 2,4%); Zakażenie w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Małopłytkowość (G3/4: 1,6%); Gorączka neutropeniczna (G3/4: ND);		
Zaburzenia układu		Nadwrażliwość	

immunologicznego		(G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (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%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%);	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie tętnicze (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%); Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G3/4: 6%); 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 u <3% pacjentów); Zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); Zaburzenia 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: ND)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 10%); Gorączka (G3/4: ND); Obrzęki obwodowe (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); Zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

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

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316 u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i u 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich (z wyjątkiem jednego) pacjentów w obu ramionach badania niewydolność tę zdiagnozowano po ponad 30 dniach po zakończeniu leczenia. Dwóch pacjentów leczonych schematem TAC i czterech leczonych FAC zmarło wskutek niewydolności serca.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Pod koniec okresu obserwacji (którego aktualna mediana wynosi 8 lat) łysienie notowano u 29 pacjentów otrzymujących TAC (3,9%) oraz u 16 pacjentów leczonych FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805 łysienie, które zaczęło się w czasie leczenia i utrzymywało się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii, było obserwowane u 49 pacjentów (9,2%) leczonych schematem TAC i u 35 pacjentów (6,7%) leczonych FAC. Łysienie wywołane działaniem badanego leku rozpoczęło się lub nasiliło w okresie obserwacji u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i u 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (którego mediana wynosiła 10 lat i 5 miesięcy) łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i u 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (którego aktualna mediana wynosi 8 lat) obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i u 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC. W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który wystąpił w czasie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC oraz u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (którego aktualna mediana wynosi 8 lat) obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC. W badaniu TAX 316 astenię, która rozpoczęła się w czasie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (którego aktualna mediana wynosi 8 lat) astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i u 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 obrzęk obwodowy wystąpił w czasie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (którego mediana wynosiła 10 lat i 5 miesięcy) obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który wystąpił w czasie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/zespół mielodysplastyczny

Po 10-letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316 ostrą białaczkę zgłaszano u 3 z 744 pacjentów (0,4%) leczonych TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) leczonych FAC. Jeden pacjent (0,1%) z grupy otrzymującej TAC oraz jeden pacjent (0,1%) z grupy FAC zmarł w wyniku AML w okresie obserwacji (którego mediana wynosiła 8 lat). Zespół mielodysplazji zgłoszono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) z grupy TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) z grupy FAC.

Po 10-letnim okresie obserwacji w badaniu GEICAM 9805 ostra białaczka wystąpiła u 1 z 532 (0,2%) pacjentów w ramieniu TAC Białaczki nie stwierdzono u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosamid (FAC). Zespół mielodysplastyczny nie wystąpił u żadnego pacjenta z obu leczonych grup.

Powikłania neutropenii

Z poniższej tabeli wynika, że częstość 4. stopnia neutropenii, gorączki neutropenicznej i neutropenii z zakażeniem była zmniejszona u pacjentów, którzy otrzymali G-CSF w ramach pierwotnej profilaktyki, gdy zastosowanie takiej profilaktyki stało się obowiązkowe w ramieniu TAC badania GEICAM.

Powikłania neutropenii u pacjentów leczonych schematem TAC z zastosowaniem pierwotnej profilaktyki G-CSF i bez takiej profilaktyki (badanie GEICAM 9805)

	<u>Bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (n=111)</u> n (%)	<u>Z pierwotną profilaktyką G-CSF (n=421)</u> n (%)
<u>Neutropenia (Stopień 4)</u>	104 (93,7)	135 (32,1)
Gorączka neutropeniczna	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenia z zakażeniem	14 (12,6)	21 (5,0)

	<u>Bez pierwotnej profilaktyki</u> <u>G-CSF (n=111)</u> <u>n (%)</u>	<u>Z pierwotną profilaktyką</u> <u>G-CSF (n=421)</u> <u>n (%)</u>
Neutropenia z zakażeniem (Stopień 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie w wyniku neutropenii; Zakażenie (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Małopłytkowość (G3/4: 8,8%); Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (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		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia 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 błony śluzowej 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%)	Swędząca wysypka (G3/4: 0,7%); Zaburzenia paznokci (G3/4: 0,7%); Złuszczenie skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); Gorączka (G3/4: 2,3%); Zatrzymanie płynów (ciężkie/zagrażające życiu: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów z gruczolakiem żołądka otrzymujących docetaxel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem

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 podawano 19,3% pacjentów w celu wtórnej profilaktyki (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, którzy nie otrzymywali profilaktycznie G-CSF (patrz punkt 4.2).

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); Zakażenie w przebiegu neutropenii		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból nowotworowy (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Niedokrwistość (G3/4: 9,2%); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4:1,7%)	Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G3/4: 4,0%); Biegunka (G3/4: 2,9%); Wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcie; Zapalenie przełyku /dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,6%); Ból brzucha; Nistrawność; Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Swędząca wysypka; 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 częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie w przebiegu neutropenii	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból nowotworowy (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Niedokrwistość (G3/4: 12,4%); Małopłytkowość (G3/4: 4,0%); Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku /zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); Zapalenie błony śluzowej 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	Niestrawność (G3/4: 0,8%); Ból żołądka i jelit (G3/4: 1,2%); Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	

	(G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); Swędząca wysypka	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 produktu leczniczego do obrotu

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

Opisano przypadki ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego 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 dotyczące układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation - DIC), często z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te występują niekiedy podczas infuzji dożylniej produktu leczniczego.

Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas infuzji produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Działania te były przemijające i ustępowały po przerwaniu infuzji. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem notowano przypadki 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.

U pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu ze schematami leczenia obejmującymi doksorubicynę, 5-fluorouracyl i (lub) cyklofosfamid zgłaszano występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego (częstość nieznana), niekiedy zakończonego zgonem.

Zaburzenia naczyń

Zgłaszano rzadkie przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania, śródmiąższowego zapalenia płuc/zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, czasami zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących jednocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienne zapalenie jelita grubego i zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z możliwością zgonu (częstość nieznana). Rzadko notowano odwodnienie w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit i perforacji żołądka lub jelit. Notowano rzadkie przypadki zapalenia i niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, niekiedy zakończonego zgonem, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występowały: skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu opisywano zmiany o typie sklerodermalnym, poprzedzane zwykle przez obrzęk limfatyczny. Notowano przypadki trwałej utraty włosów (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zgłaszano zaburzenia czynności i niewydolność nerek. Około 20% tych przypadków nie wiązało się z obecnością czynników ryzyka dla ostrej niewydolności nerek, tj. jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

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 skąpomoczności lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki zaburzeń równowagi elektrolitowej. Zgłaszano występowanie hiponatremii, związanej najczęściej z odwodnieniem, wymiotami i zapaleniem płuc. Obserwowano występowanie hipokaliemii, hipomagnezdemii i hipokalcemii, zazwyczaj związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zwłaszcza 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 znana odtrutka na docetaksel. Po przedawkowaniu należy umieścić pacjenta na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. Przedawkowanie może spowodować nasilenie działań niepożądanych.

Głównymi przewidywanymi powikłaniami mogą być: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. Po stwierdzeniu przedawkowania docetakselu należy możliwe szybko podać pacjentowi G-CSF. W razie konieczności należy zastosować inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksony.
Kod ATC: L01CD02

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwale mikrotubule i hamuje ich rozpad, co znacznie zmniejsza ilość 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.

Działania farmakodynamiczne

Wykazano, że w badaniach klonogenności w warunkach *in vitro* 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 stężenie wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez długi czas. Ponadto wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, choć 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. W warunkach *in vivo* docetaksel ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 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 z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku od 18 do 70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i sprawnością wg skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Status - KPS) wynoszącą $\geq 80\%$. Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidu w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, po czym fluorouracyl w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamid w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano raz na 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w godzinnej infuzji, zaś wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano w pierwszym dniu we wstrzyknięciu dożylnym (bolus). G-CSF stosowano w celu wtórnej profilaktyki u pacjentów, u których wystąpiła powikłana neutropenia (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie). Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano zapobiegawczo cyprofloksacynę w doustnej dawce 500 mg dwa razy na dobę (lub inny odpowiedni antybiotyk) przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając w piątym dniu każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce dobowej

20 mg przez okres do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC.

Przeprowadzono dwie analizy pośrednie i jedną końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, gdy przeprowadzono połowę włączeń do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po zarejestrowaniu ogólnym 400 przypadków przeżycia bez objawów choroby (DFS), w wyniku czego mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że stwierdzono przeżycie bez objawów choroby lub pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu obserwacji). Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez objawów choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym całkowitego przeżycia (OS).

Kończącą analizę przeprowadzono po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Częstość wznów w okresie 10 lat obserwacji była mniejsza u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 42%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p=0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p=0,002$). Ponieważ korzyść obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej nie była znacząca statystycznie w odniesieniu do okresu przeżycia bez objawów choroby (DFS) i całkowitego przeżycia (OS), dodatni współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej, leczonych schematem TAC, nie został w pełni wykazany w analizie końcowej. Ogólnie, wyniki badania wskazują na dodatni 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 bez objawów			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 bez objawów choroby oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC.

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

Dane z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyści ze stosowania docetakselu w uzupełniającym leczeniu pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanym 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów otrzymujących TAC) lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc., a następnie fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów otrzymujących FAC), jako leczenie uzupełniające raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z dużym ryzykiem wznowy wg kryteriów St. Gallen z 1998 roku (wielkość guza >2 cm

i (lub) ujemne receptory estrogenowe i progesteronowe, i (lub) wysoki stopień zaawansowania histologicznego/złośliwości (stopień 2 do 3) i (lub) wiek pacjenta <35 lat). Oba schematy leczenia stosowano raz na 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w godzinnej infuzji, zaś wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano dożylnie w pierwszym dniu co 3 tygodnie. U 230 losowo wybranych pacjentów z grupy otrzymującej TAC stosowano obowiązkowo pierwotną profilaktykę G-CSF. Częstość neutropenii stopnia 4., gorączki neutropenicznej i neutropenii z zakażeniem była mniejsza u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). W obu grupach terapeutycznych po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER+) i (lub) progesteronowymi (PgR+) otrzymywali tamoksyfen w dawce dobowej 20 mg przez okres do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem stosowano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 57,3% pacjentów przyjmujących TAC i 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

Przeprowadzono jedną główną i jedną zaktualizowaną analizę. Analizę główną wykonano, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów wynosił ponad 5 lat (mediana 77 miesięcy). Zaktualizowaną analizę przeprowadzono, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów (oprócz pacjentów, którzy doświadczyli okresu przeżycia bez nawrotu choroby lub przestali podlegać obserwacji) wyniósł 10 lat (mediana 10 lat i 5 miesięcy). Okres przeżycia bez nawrotu choroby stanowił główny punkt końcowy oceny skuteczności leczenia, zaś całkowity czas przeżycia ((ang. overall survival, OS) był drugim punktem końcowym oceny skuteczności leczenia.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła do 77 miesięcy, wykazano znacząco dłuższy okres bez objawów choroby w grupie TAC w porównaniu z grupą otrzymującą FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu o 32% w porównaniu z grupą otrzymującą FAC (współczynnik ryzyka 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p=0,01). Po okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 16,5% w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Dane dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby były nieistotne statystycznie, ale wykazywały pozytywny trend w kierunku leczenia schematem TAC. Po okresie obserwacji po zakończeniu leczenia z medianą wynoszącą 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) był dłuższy w grupie TAC - zmniejszenie ryzyka zgonu o 24% w porównaniu z grupą FAC (współczynnik ryzyka 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p=0,29). Jednak rozkład wartości OS nie różniło się istotnie w obu grupach.

Po okresie obserwacji po zakończeniu leczenia z medianą wynoszącą 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9% w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32).

Wskaźnik przeżycia miał wartość 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC poddano analizie głównej (mediana czasu obserwacji po zakończeniu leczenia 77 miesięcy) zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (patrz tabela niżej):

Analiza podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (analiza ITT)

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Przeżycie bez objawów choroby	
		Współczynnik ryzyka*	95% CI
Łącznie	539	0,68	0,49-0,93

Kategoria wiekowa 1			
<50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥50 lat	279	0,67	0,43-1,05
Kategoria wiekowa 2			
<35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonalny receptorów			
Ujemny	195	0,7	0,45-1,1
Dodatni	344	0,62	0,4-0,97
Wielkość guza			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Zaawansowanie histologiczne			
Stopień 1 (w tym nieokreślony)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Pre-menopauza	285	0,64	0,40-1
Post-menopauza	254	0,72	0,47-1,12

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

Analiza podgrup dotycząca przeżycia bez objawów choroby u pacjentów spełniających kryteria wg St. Gallen z 2009 roku (populacja ITT)

	TAC	FAC	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC)	
Podgrupa	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Wartość p
Spełnienie względnych wskazań do chemioterapii ^a				
Nie	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Tak	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności

ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

^a status ER/PR ujemny lub stopnia 3., lub wielkość guza >5 cm

W określeniu szacowanego współczynnika ryzyka zastosowano model proporcjonalnych zagrożeń Coxa z grupą terapeutyczną jako faktorem.

Docetaksel stosowany w monoterapii

Przeprowadzono dwa porównawcze, randomizowane badania III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi z przerzutami (326 pacjentów po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392

pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami), otrzymujących docetaksel 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. W porównaniu z doksorubicyną docetaksel zwiększał odsetek odpowiedzi na leczenie (52% vs. 37%, p=0,01) i skracał czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (12 tygodni vs. 23 tygodnie, p=0,007) bez wpływu na ogólny czas przeżycia (docetaksel 15 miesięcy vs. doksorubicyna 14 miesięcy, p=0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby (docetaksel 27 tygodni vs. doksorubicyna 23 tygodnie, p=0,54). Leczenie przerwano u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) z powodu kardiotoksyczności (trzy przypadki zastoinowej niewydolności serca zakończonej zgonem).

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami porównywano skuteczność leczenia docetakselem z leczeniem skojarzonym mitomycyną C i winblastyną (w dawkach odpowiednio 12 mg/m² pc. co 6 tygodni i 6 mg/m² pc. co 3 tygodnie). Docetaksel zwiększał odsetek odpowiedzi na leczenie (33% vs. 12%, p <0,0001), wydłużał czas do wystąpienia progresji choroby (19 tygodni vs. 11 tygodni, p=0,0004) wydłużał ogólny czas przeżycia (11 miesięcy vs. 9 miesięcy, p=0,01).

Podczas tych dwóch badań III fazy profil bezpieczeństwa 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 paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Łącznie 449 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 1-godzinną infuzję docetakselu w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. lub do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci 3-godzinnej infuzji. Oba schematy leczenia podawano co 3 tygodnie.

Docetaksel wydłużał medianę czasu do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia vs. 15,6 tygodnia; p<0,01) i medianę czas przeżycia (15,3 miesiąca vs. 12,7 miesiąca; p=0,03) bez wpływu na główny punkt końcowy - ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% vs. 25%; p=0,10).

Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano w przypadku monoterapii docetakselem (55,4%) niż paklitakselem (23,0%).

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną

Przeprowadzono jedno duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentów z chorobą z przerzutami, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną w dawce 60 mg/m² pc. stosowaną w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W obu grupach leki podawano w 1. dniu co 3 tygodnie.

- Czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP) był znacząco dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, p=0,0138. Mediana TTP wynosiła 37,3 tygodnia (95% CI: 33,4–42,1) w grupie badanej oraz 31,9 tygodnia (95% CI: 27,4–36,0) w grupie kontrolnej.
- Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) był znacząco większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, p=0,009 i wynosił, odpowiednio, 59,3% (95% CI: 52,8–65,9) i 46,5% (95% CI: 39,8–53,2).

W badaniu tym wykazano, że w grupie badanej częściej niż w grupie kontrolnej występowały następujące działania niepożądane: ciężka neutropenia (90% vs. 68,6%), gorączka neutropeniczna (33,3% vs. 10%), zakażenie (8% vs. 2,4%), biegunka (7,5% vs. 1,4%), astenia (8,5% vs. 2,4%) i ból (2,8% vs. 0%). Z drugiej strony w grupie kontrolnej częściej niż w grupie badanej stwierdzano ciężką niedokrwistość (15,8% vs. 8,5%) i ponadto ciężką kardiotoksyczność: zastoinową niewydolność serca (3,8% vs. 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoksyczności

(zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (jeden na skutek wstrząsu septycznego, a trzy z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W obu grupach jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (ang. European Organization for Research into the Treatment of Cancer, EORTC) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.

Docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem

Docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem badano w leczeniu 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 losowo do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez trastuzumabu; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem był skuteczny niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. Główną metodą oceny dodatniego stanu receptora HER2 w tym pilotażowym 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% uczestników badania jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TTP = czas do wystąpienia progresji; „nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*)

² Oszacowane średnie przeżycie

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

Dane z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy uzasadniają stosowanie docetakselu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii cytotoksycznej, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej docetaksel (75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie) i kapecytabinę (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1-tygodniowa przerwa), zaś 256 pacjentek do grupy do wystąpienia docetaksel w monoterapii (100 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p=0,0126). Czas przeżycia był dłuższy w grupie otrzymującej docetaksel z kapecytabiną (p=0,0126): mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) vs. 352 dni (w grupie samego docetakselu). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) vs. 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy u pacjentek leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną (p < 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 186 dni (docetaksel + kapecytabina) vs. 128 dni (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 (12,3 tygodnia vs. 7 tygodni) i ogólny czas przeżycia były znacząco dłuższe u pacjentów 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 czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco większy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). U pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. zużycie przeciwbólowych leków pochodnych morfiny (p <0,01), niemorfinowych leków przeciwbólowych (p <0,01), innych leków związanych z chorobą (p=0,06) oraz stosowanie radioterapii (p <0,01) było mniejsze niż u pacjentów z grupy leczonej wg standardów BSC.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, w stanie ogólnym wg skali Karnofsky'ego wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, przydzielono losowo do grupy otrzymującej docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji, po której podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30–60 min co 3 tygodnie (TCis), docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml·min.) podawaną przez 30-60 min co 3 tygodnie lub winorelbineę (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6-10 minut w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego 1. dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie (VCis).

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

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

* Skorygowane dla wielokrotnych porównań i dostosowane do czynników stratyfikacyjnych (stadium choroby i obszar leczenia) na podstawie ocenianej grupy pacjentów.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany odczuwania bólu, ogólnej oceny jakości życia (ang. Quality of Life - QoL) wg Euro QoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali określającej objawy raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky'ego. Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

Nie dowiedziono równoważności ani mniejszej skuteczności leczenia skojarzonego docetakselem z karboplatiną wobec leczenia referencyjnego VCis.

Rak gruczołu krokowego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy. Ogółem 1006 pacjentów w stanie ogólnym KPS ≥ 60 przydzielono losowo do następujących grup terapeutycznych, otrzymujących:

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

Wszystkie 3 schematy podawano w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem podawanymi stale w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie było znamienne dłuższe niż u pacjentów leczonych mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w grupie otrzymującej docetaksel co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą mitoksantron. Punkty końcowe oceny skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w następującej tabeli:

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

† Stratyfikowany test logarytmiczny rang

* Próg istotności statystycznej = 0,0175

** PSA: swoisty antygen gruczołu krokowego

Przy uwzględnieniu faktu, że docetaksel podawany co tydzień wykazywał nieco lepszy profil bezpieczeństwa niż docetaksel podawany co 3 tygodnie, u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie docetakselu co tydzień.

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

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w leczeniu przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS >70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc.

w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni) lub cisplatiną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni). Cykl leczenia trwał 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Mediana liczby 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. Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p=0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p=0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n=221	CF n=224
Mediana TTP (miesiące) (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 przeżycia (miesiące) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla 2 lat (%)	18,4	8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Test logarytmiczny rang bez stratyfikacji

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

Zaktualizowana analiza przeżycia przeprowadzona po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 41,6 miesiąca, nie wykazała już statystycznie znamiennej różnicy, chociaż wyniki były stale bardziej korzystne w grupie TCF. W okresie od 18 do 30 miesięcy obserwacji schemat TCF był jednoznacznie bardziej skuteczny od schematu CF.

Ogólnie, wyniki dotyczące jakości życia (QoL) i korzyści klinicznych stale wskazywały na przewagę schematu TCF. U pacjentów leczonych schematem TCF uzyskano dłuższy o 5% czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w skali kwestionariusza QLQ-C30 (p=0,0121) oraz dłuższy czas 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)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) oceniano w wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu III fazy (TAX 323). W badaniu tym 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1, przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., potem cisplatinę (P) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłej infuzji trwającej 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie przez cztery cykle, jeśli po dwóch cyklach uzyskano co najmniej małą odpowiedź na

leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$). Na zakończenie chemioterapii, po przerwie w leczeniu trwającej minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, u pacjentów bez progresji choroby stosowano przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych ośrodkach medycznych (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. Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie przez 4 cykle, jeśli w po dwóch cyklach uzyskano co najmniej małą odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$). Na zakończenie chemioterapii, po przerwie w leczeniu trwającej minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, u pacjentów bez progresji choroby stosowano przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych ośrodkach medycznych (schemat PF/RT). Leczenie miejscowe napromienianiem stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy-2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66 do 70 Gy) albo w postaci schematów przyspieszonych /hiperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym 6-godzinnym okresem między frakcjami, przez 5 dni w tygodniu). Zalecana dawka całkowita w schematach przyspieszonych wynosi 70 Gy, a w schematach hiperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali zapobiegawczo antybiotyk cyprofloksacynę w dawce doustnej 500 mg dwa razy na dobę (albo inny odpowiedni antybiotyk) przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Czas przeżycia bez progresji choroby, główny punkt końcowy w tym badaniu, był znacząco dłuższy u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF niż u pacjentów otrzymujących schemat PF, p=0,0042 (mediana PFS: 11,4 vs. 8,3 miesiąca), a mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamienne większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS: 18,6 vs. 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p=0,0128). Wyniki skuteczności leczenia przedstawiono w poniższej tabeli:

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

Punkt końcowy	Docetaksel+Cis+5-FU n=177	Cis+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)	0,72 (0,52-0,99)	

**wartość p	0,0457
-------------	--------

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatylna + 5-FU

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

** Test logarytmów rang

***Test chi kwadrat

Parametry jakości życia

Pacjenci leczeni schematem TPF zgłaszali znacząco 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 korzyści klinicznych

Skala sprawności czynnościowej i podskala dotycząca głowy i szyi (ang. performance status scale for head and neck, PSS-HN), oceniająca zrozumienie mowy pacjenta, zdolność do jedzenia w miejscu publicznym i możliwość stosowania zwykłej diety, wskazuje na znaczącą przewagę leczenia schematem TPF nad leczeniem schematem PF.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej wg 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 oceniano w randomizowanym, wielośrodowym, otwartym badaniu III fazy (TAX324). W badaniu tym 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym wg WHO wynoszącym 0 lub 1, przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion terapeutycznych. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i formalnie nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w pierwszej dobie, potem cisplatinę (P) w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej od 30 minut do trzech godzin, a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę w postaci ciągłej infuzji dożylniej, od pierwszej do czwartej doby. Leczenie powtarzano co trzy tygodnie przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) zgodnie z protokołem (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym otrzymywali cisplatinę (P) w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie, a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę w postaci ciągłej infuzji dożylniej, od pierwszej do piątej doby. Leczenie powtarzano co trzy tygodnie przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) zgodnie z protokołem (PF/CRT).

U pacjentów w obu ramionach leczenia stosowano przez 7 tygodni CRT, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22. do 56. dnia ostatniego cyklu). Podczas radioterapii podawano karboplatinę (AUC 1,5) raz na tydzień w 1-godzinnej infuzji dożylniej (maksymalnie do 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). Operację w pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważać w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w grupie otrzymującej docetaksel przyjmowali zapobiegawczo antybiotyki. Ogólne przeżycie (OS, główny punkt końcowy tego badania dotyczący skuteczności) było znamienne dłuższe (test log-rank, p=0,0058) w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą PF (mediana OS: 70,6 vs. 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu ze schematem PF (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% przedział ufności = 0,54-0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy (przeżycie bez progresji - ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji

o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF i 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienne, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI: 0,56-0,90; test log-rank p=0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN (analiza populacji ITT)

Punkt końcowy	Docetaksel+Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Mediana ogólnego przeżycia (miesiące) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	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 ds. Leków (EMA) odstąpiła od wymagań dostarczenia wyników badań z zastosowaniem docetakselu we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka gruczołu krokowego, raka żołądka oraz raka głowy i szyi bez słabo zróżnicowanego raka jamy nosowo-gardłowej typu II i III (informacja dotycząca 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 trójkompartmენტowemu modelowi farmakodynamicznemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ 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-godzinnej infuzji średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC 4,6 h·µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym średnio 113 l. Międzyosobnicze różnice wartości klirensu całkowitego wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania z zastosowaniem docetakselu znakowanego węglem ^{14}C . Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P450 przez utlenianie estrowych grup tert-butyłowych, 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.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Analizę populacyjną farmakokinetyki docetakselu przeprowadzono w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek lub płeć pacjentów nie wpływały na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby

U niewielu pacjentów ($n=23$), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (aktywność AlAT i AspAT $\geq 1,5 \times$ GGN i aktywność fosfatazy zasadowej $\geq 2,5 \times$ GGN), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2).

Zatrzymywanie 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

Docetaksel nie wpływał na klirens jednocześnie stosowanej doksorubicyny ani na stężenie w osoczu doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny). 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 wkrótce po infuzji docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

Skojarzone stosowanie docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu u 12 pacjentów z guzami litymi nie wpływało na właściwości farmakokinetyczne 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 badano potencjalnego działania rakotwórczego docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie mutagenne w teście mikrojąderkowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 oraz w badaniach *in vivo* w teście mikrojąderkowym u myszy. Jednak nie wykazał 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

Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu fiolki

Fiolki przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy je zużyć natychmiast po otwarciu, w przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka infuzyjnego

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy trzeba rozcieńczać w kontrolowanych warunkach aseptyki i natychmiast zużyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Po dodaniu koncentratu zgodnie z zaleceniem do worka infuzyjnego roztwór docetakselu do infuzji zachowuje stabilność przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Należy go zużyć w ciągu 48 godzin (włączając w to jedną godzinę podawania infuzji dożylniej).

Roztwór do infuzji jest nasycony, dlatego z czasem może krystalizować. Jeśli w roztworze wytrącają się kryształy, nie wolno go już stosować, ale należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I, Ph.Eur) z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 20 mg docetakselu w 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I, Ph.Eur) z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 80 mg docetakselu w 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I, Ph.Eur) z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 160 mg docetakselu w 16 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt leczniczy Docetaxel Lek dostępny jest w pojedynczych opakowaniach zawierających 1 fiolkę (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

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

Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym i, podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, należy zachować ostrożność podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów docetakselu. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych.

Jeśli koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel Lek lub roztwór do infuzji dostanie się na skórę, należy ją natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W razie kontaktu koncentratu lub roztworu z błonami śluzowymi, zanieczyszczone miejsca należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Do uzyskania wymaganej dawki produktu dla pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiołki. Na podstawie wymaganej dla pacjenta dawki wyrażonej w mg należy pobrać w warunkach aseptycznych z odpowiedniej ilości fiołek taką objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, która zawiera 10 mg/ml docetakselu. W tym celu należy posłużyć się skalowaną strzykawką z igłą. Przykładowo, do uzyskania dawki 140 mg docetakselu należy pobrać 14 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Żądaną objętość koncentratu należy wstrzyknąć do worka infuzyjnego lub butelki o pojemności 250 ml, zawierającej 5% roztwór glukozy albo 0,9% roztwór chlorku sodu.

Jeśli trzeba podać dawkę docetakselu większą niż 200 mg, należy zastosować większą objętość płynu infuzyjnego, aby stężenie docetakselu nie przekraczało 0,74 mg/ml. W celu uniknięcia wielokrotnego nakłuwania worka infuzyjnego lub butelki podczas przygotowywania roztworu do infuzji, należy odmierzyć odpowiednią objętość koncentratu (odpowiadającą żądanej dawce) i przenieść ją do worka infuzyjnego lub butelki w jednorazowym wstrzyknięciu.

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

Roztwór do infuzji Docetaxel Lek należy zużyć w ciągu 48 godzin i podawać go w warunkach aseptyki w 1-godzinnej infuzji w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Tak jak wszystkie produkty do podawania pozajelitowego, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i roztwór do infuzji Docetaxel Lek należy obejrzeć przed podaniem. Roztwory zawierające wytrącony osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10

6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18880

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.01 2018 r.

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

31.01.2019 r.