

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Egis, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Każda 1 ml fiolka koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Każda 4 ml fiolka koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

Każda 8 ml fiolka koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

*20 mg/1 ml:* każda fiolka koncentratu zawiera 0,5 ml etanolu bezwodnego (395 mg).

*80 mg/4 ml:* każda fiolka koncentratu zawiera 2 ml etanolu bezwodnego (1,58 g).

*160 mg/8 ml:* każda fiolka koncentratu zawiera 4 ml etanolu bezwodnego (3,16 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie bladożółtej do brązowożółtej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Rak piersi

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

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

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

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

Docetaxel Egis w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami cytotoksycznymi. Poprzednia chemioterapia powinna zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

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

Docetaxel Egis w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

#### Rak gruczołu krokowego

Docetaxel Egis w leczeniu skojarzonym z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

#### Gruczolakorak żołądka

Docetaxel Egis w leczeniu skojarzonym 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 Egis w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego glikokortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg na dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

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

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

#### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. następnie natychmiast cisplatylna podawana w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.

#### Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

#### Gruczołakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatinę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatiny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatiny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

#### Rak głowy i szyi

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)  
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatiny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

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

### Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

#### Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i (lub) z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

#### Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. we wszystkich kolejnych cyklach (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła  $< 25\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. Dostosowanie dawki cisplatyny - patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

#### W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

#### Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m<sup>2</sup> pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm<sup>3</sup> i płytek do > 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT i (lub) AspAT) w surowicy krwi powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane.

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

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w leczeniu raka jamy nosowo-gardłowej u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do mniej niż 18 lat nie zostały jeszcze ustalone.

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów  $< 1\ 500$  komórek/ $\text{mm}^3$  oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### Układ krwiotwórczy

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

W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/ $\text{mm}^3$  przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetaksem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetaksem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z

powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

### Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

### Reakcje skórne

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

### Zatrzymanie płynów

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

### Zaburzenia oddechowe

Opisywano zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowe choroby płuc, zwłóknienie płuc i niewydolność oddechową, także ze skutkiem śmiertelnym. Odnotowano przypadki popromiennego zapalenia płuc u chorych poddawanych równolegle radioterapii.

W przypadku pojawienia się nowych lub zaostrzenia istniejących objawów płucnych pacjenci powinni być ściśle monitorowani, diagnozowani bez zwłoki i odpowiednio leczeni. Zaleca się przerwanie leczenia docetakselem do czasu postawienia rozpoznania. Wczesne wdrożenie terapii objawowej i podtrzymującej może złagodzić dolegliwości. Należy bardzo ostrożnie rozważyć korzyści z ponownego wdrożenia leczenia docetakselem.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których

występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

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

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

#### Układ nerwowy

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

#### Kardiotoksyczność

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

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

#### Zaburzenia oka

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

#### Inne

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

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



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

### Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

#### Neutropenia powikłana

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

#### Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

#### Zastoinowa niewydolność serca

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. Wykazano, że u chorych leczonych schematem TAC z powodu raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych ryzyko zastoinowej niewydolności serca było większe w 1. roku po leczeniu (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Białaczka

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

#### Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

W związku z tym, że korzyści w zakresie przeżycia bez choroby (disease-free survival; DFS) i całkowitego przeżycia (overall survival; OS) obserwowane u pacjentów z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych nie były istotne statystycznie, w końcowej analizie nie wykazano w pełni przewagi korzyści nad ryzykiem dla TAC u pacjentów z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera:

*20 mg/1 ml*: 50 vol. % etanolu (alkoholu), to znaczy do 0,395 g (0,5 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.

*80 mg/4 ml*: 50 vol.% etanolu (alkoholu), to znaczy do 1,58 g (2 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 40 ml piwa lub 17 ml wina.

*100 mg/8 ml*: 50 vol.% etanolu (alkoholu), to znaczy do 3,16 g (4 ml) w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 80 ml piwa lub 33 ml wina.

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

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

Zawartość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania

wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

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

##### Karmienie piersią

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

##### Płodność

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni leczeni docetakselem nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak również powinni przed rozpoczęciem leczenia zasięgnąć informacji w sprawie możliwości przechowywania nasienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

*Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.*

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m<sup>2</sup> pc. i 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną.

- 92 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z 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 zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często (> 1/10); często (> 1/100 do < 1/10); niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100); rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione według malejącego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm<sup>3</sup>) wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, łysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

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

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

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

#### Zaburzenia układu immunologicznego

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

#### Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod

postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii raka piersi

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>	<b>Niezbyt częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); Gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4:0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%) Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4:4%) Zaburzenia smaku (ciężkie przypadki:0,07%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu	Duszność (ciężkie:2,7%)		

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4:5,3%) Biegunka (G3/4:4%) Nudności (G3/4:4%) Wymioty (G3/4:3)	Zaparcia (ciężkie:0,2%) Ból brzucha (ciężkie:1%) Krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie:0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie:0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Odczyny skórne (G3/4:5,9%) Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie:1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) Osłabienie (ciężkie: 11,2%) Ból	Reakcja w miejscu wlewu Ból w klatce piersiowej nie związany z sercem (ciężkie: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności A1AT (< 2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% pacjentów po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m<sup>2</sup> pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m<sup>2</sup> pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii nie drobnokomórkowego raka płuc

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4:54,2%) Anemia (G3/4: 10,8%) Trombocytopenia (G4:1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%) Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%) Wymioty (G3/4: 0,8%) Biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Odczyny skórne (G3/4:0,8%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); Ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuc

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



	zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności A1AT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z stosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/ m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna była zwiększona u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel, w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii (neutropenia w stopniu 3/4 - 32% w porównaniu z 22%, stosując kryteria wg NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę, że dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z uwagi na fakt, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką i (lub) neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetakselem (23% w porównaniu z 17%).

*Zaburzenia serca*

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w połączeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: < 1%); parestezje (G3/4: < 1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4:< 1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: < 1%); krwawienie z nosa (G3/4: < 1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4:< 1%>);  Odbarwienie paznokci;  oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4:	Ból kończyn (G3/4: < 1%); ból

szkieletowe i tkanki łącznej	1%)	pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1 %);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> 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) - 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%);		

	infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4:1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4:NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: < 0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: < 0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4:< 0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i Łysi tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: <0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		
Zaburzenia ogólne i Oslabienie stany w miejscu podania	Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy		

	(G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805)

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniu dotyczącym raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX316) u 10 z 84 pacjentów z obwodową neuropatią czuciową obecną na koniec chemioterapii, neuropatia ta utrzymywała się w okresie obserwacji po leczeniu.

#### *Zaburzenia serca*

W badaniu TAX316 u 26 pacjentów (3,5%) z ramienia TAC i u 17 pacjentów (2,3%) z ramienia FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. W każdym z tych ramion u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1 zastoinową niewydolność serca rozpoznawano po upływie więcej niż 30 dni od okresu leczenia. 2 pacjentów z ramienia TAC i 4 pacjentów z ramienia FAC zmarło z powodu niewydolności serca.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) z ramienia TAC i 3 pacjentów (0,6%) z ramienia FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. 1 pacjent z ramienia TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

W badaniu TAX316 łysienie utrzymujące się w okresie obserwacji po zakończeniu chemioterapii opisywano u 687 z 744 pacjentów z ramienia TAC i u 645 z 736 pacjentów z ramienia FAC.

Na koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosząca 96 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów z ramienia TAC (3,9%) i u 16 pacjentów z ramienia FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie, które utrzymywało się przez okres obserwacji (mediana czasu obserwacji 10 lat i 5 miesięcy), obserwowano po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i u 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie związane z badanym lekiem rozpoczęło się lub pogorszyło w okresie obserwacji u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i u 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC.

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

W badaniu TAX316 brak miesiączki w okresie obserwacji utrzymywał się u 121 spośród 202 pacjentek, które nie miały miesiączek pod koniec chemioterapii.

W badaniu GEICAM 9805 brak miesiączki w okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji 10 lat i 5 miesięcy) utrzymywał się u 18 pacjentek (3,4%) z ramienia TAC i u 5 pacjentek (1,0%) z ramienia FAC.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

W badaniu TAX316 obrzęki obwodowe utrzymywały się w okresie obserwacji u 19 spośród 119 pacjentów mających obrzęki obwodowe w ramieniu TAC i u 4 z 23 pacjentów mających obrzęki obwodowe w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 obrzęk limfatyczny utrzymywał się w okresie obserwacji u 4 spośród 5 pacjentów z ramienia TAC i u 1 z 2 pacjentów z ramienia FAC mających obrzęk limfatyczny na koniec chemioterapii, który nie zniknął w okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji 10 lat i 5 miesięcy). Astenię utrzymującą się w okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji 10 lat i 5 miesięcy) obserwowano u 12 pacjentów (2,3%) z ramienia TAC i u 4 pacjentów (0,8%) z ramienia FAC.

### Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

W badaniu TAX316 po 10 latach obserwacji ostrą białaczkę odnotowano u 4 z 744 pacjentów leczonych schematem TAC i u 1 z 736 pacjentów leczonych schematem FAC. Zespół mielodysplastyczny odnotowano u 2 z 744 pacjentów z ramienia TAC i u 1 z 736 pacjentów z ramienia FAC.

W badaniu GEICAM 9805 po 10 latach obserwacji ostra białaczka pojawiła się u 1 z 532 (0,2%) pacjentów z ramienia TAC. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów z ramienia FAC. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

### *Powikłania związane z neutropenią*

Poniższa tabela pokazuje, że częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF, po tym jak stała się ona obowiązkowa w ramieniu TAC - badanie GEICAM.

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią; zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej	Zaparcia (G3/4: 1,0%); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%);

	(G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolaka żołądka

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu raka głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>	<b>Niezbyt częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Niedokrwistość (G3/4: 9,2); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie	Zaburzenia rytmu

		mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	(G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%), gorączka (G3/4: 0,6%), zatrzymanie płynów, obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 324)

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania niepożądane</b>	<b>Częste działania niepożądane</b>	<b>Niezbyt częste działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Niedokrwistość (G3/4: 12,4%); Trombocytopenia (G3/4: 4%); Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/Zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); Obwodowa neuropatia	Zawroty głowy (G3/4: 2%); Obwodowa neuropatia ruchowa	



	czuciowa (G3/4: 1,2%)	(G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); Wymioty (G3/4: 8,4%); Biegunka (G3/4: 6,8%); Zapalenie przełyku/dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 12); Zaparcia (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); Ból brzucha (G3/4: 1,2%); Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4%); Wysypka ze świądem	Suchość skóry; Złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4%); 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 złośliwe, łagodne i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

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

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

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

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

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

#### *Zaburzenia oka*

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

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

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

#### *Zaburzenia serca*

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

#### *Zaburzenia naczyńiowe*

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy śmiertelne. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występowały: skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki wyłysienia.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Opisywano upośledzenie czynności nerek i niewydolność nerek. W około 20% takich przypadków nie stwierdzano żadnych czynników ryzyka ostrej niewydolności nerek, takich jak jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. radiation recall phenomena). Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

#### 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD 02

##### Mechanizm działania

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

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

##### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

###### Rak piersi

*Docetaxel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające*

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z

przerzutami do węzłów chłonnych i KPS  $\geq 80\%$ . Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Przeprowadzono 2 analizy etapowe i 1 analizę końcową. Zaplanowano, że pierwsza analiza etapowa zostanie przeprowadzona po 3 latach od daty włączenia do badania połowy uczestników. Drugą analizę etapową przeprowadzono, gdy odnotowano ogółem 400 przypadków przeżycia bez choroby (disease-free survival; DFS), co doprowadziło do mediany okresu obserwacji na poziomie 55 miesięcy. Analizę końcową przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci odbyli wizytę kontrolną po 10 latach obserwacji po zakończonym leczeniu (z wyjątkiem pacjentów z DFS i tych, z którymi wcześniej stracono kontakt). Przeżycie bez choroby (DFS) stanowiło główny punkt końcowy w ocenie skuteczności a przeżycie całkowite (overall survival; OS) dodatkowy punkt końcowy w ocenie skuteczności.

Analizę końcową przeprowadzono dla mediany rzeczywistego okresu obserwacji 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ( $p = 0,0043$ ). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ( $p = 0,002$ ). W związku z tym, że korzyści w zakresie przeżycia bez choroby (disease-free survival; DFS) i całkowitego przeżycia (overall survival; OS) obserwowane u pacjentów z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych nie były istotne statystycznie, w końcowej analizie nie wykazano w pełni przewagi korzyści nad ryzykiem dla TAC u pacjentów z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych.

Całościowe wyniki badania wykazały przewagę korzyści nad ryzykiem dla TAC w porównaniu z FAC.

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

		Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	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	0,561-0,90	0,0020

1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,462	0,246-0,82	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 czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

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

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

Przeprowadzono jedną analizę pierwotną i jedną zaktualizowaną. Analizy pierwotnej dokonano, gdy wszyscy pacjenci pozostawali pod kontrolą przez ponad 5 lat (okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił 77 miesięcy). Analizę zaktualizowaną przeprowadzono, gdy wszyscy chorzy przeszli wizytę kontrolną po 10 latach monitorowania (okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił 10 lat i 5 miesięcy), o ile wcześniej nie wypadli z systemu monitorowania ani nie doświadczyli zdarzenia związanego z DFS (czasem przeżycia wolnym od choroby). Głównym punktem kontrolnym skuteczności był czas przeżycia wolny od choroby (DFS), a drugorzędowym punktem kontrolnym skuteczności – całkowity czas przeżycia (OS).

W średnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił 77 miesięcy wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu do ramienia FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 10 lat i 5 miesięcy, u chorych leczonych TAC ryzyko nawrotu było o 16,5% niższe niż u leczonych FAC (współczynnik ryzyka = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Dane dotyczące DFS nie osiągnęły znamienności statystycznej, lecz wykazywały pozytywną tendencję na korzyść TAC.

Przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 77 miesięcy całkowite przeżycie (OS) było dłuższe w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami.

Przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 10 lat i 5 miesięcy, u chorych leczonych TAC ryzyko zgonu było o 9% niższe w porównaniu z chorymi leczonymi FAC ( współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Odsetek przeżyć w grupie TAC wynosił po ośmiu latach obserwacji 93,7%, zaś w grupie FAC – 91,4 %, a po 10 latach obserwacji odpowiednio: 91,3 % i 89 %.

Pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka na korzyść TAC pozostał niezmienny.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych były analizowane w analizie pierwotnej (przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 77 miesięcy) (patrz tabela poniżej).

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

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

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

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

	TAC	FAC	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (95% CI)	wartość p
<b>Podgrupy</b>	(n=539)	(n=521)		
Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii <sup>8</sup>				
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

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

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

#### *Docetaksel w monoterapii*

Przeprowadzono dwa porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi z przerzutami: 326 pacjentów po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392 pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie.

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

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetaksem z leczeniem skojarzonym mitomycyną C i winblastyną (stosowanymi w dawkach odpowiednio: 12 mg/m<sup>2</sup> pc. co 6 tygodni i 6 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie). W grupie leczonej docetaksem zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (który wynosił odpowiednio 33% i 12%, p < 0,0001), dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby (wynosił odpowiednio 19 tygodni i 11 tygodni, p = 0,0004) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy, p = 0,01).

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

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie. Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p = 0,1), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p < 0,01) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p = 0,03). Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23%).

#### *Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną*

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą przerzutową, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z docetaksem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

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

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

#### *Docetksel w skojarzeniu z trastuzumabem*

Docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup> pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie uzupełniające z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie uzupełniające antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym



wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako IHC 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu - jako IHC 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

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

<sup>1</sup>Pełna analiza (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Oszacowana mediana czasu przeżycia

#### *Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną*

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

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuc*

##### *Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii*

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamienne dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> 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 dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%).

Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfynowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie

radioterapii ( $p < 0,01$ ) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

#### *Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią*

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status - KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. przez 30 - 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC  $6 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$ ) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce  $25 \text{ mg/m}^2$  pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce  $100 \text{ mg/m}^2$  pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie (VCis).

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

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

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

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

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

#### Rak gruczołu krokowego

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

- Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- Docetaksel 30 mg/m<sup>2</sup> pc. podawany co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy 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 <sup>†*</sup>	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)
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 log-rank

\*Próg istotności statystycznej = 0,0175

\*\*PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego

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

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

### Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS

> 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF.

Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%.

Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

#### Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

<b>Punkt końcowy</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
* wartość p	0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	18,4	8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
* wartość p	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

\*Nie stratyfikowany test log-rank

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

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

Ogólnie, wyniki dotyczące jakości życia (ang. quality of life, QoL) oraz korzyści klinicznych stale wskazywały na przewagę schematu TCF. U pacjentów leczonych schematem TCF uzyskano dłuższy czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o 5% w skali kwestionariusza QLQ-C30 (p = 0,0121)

oraz dłuższy okres do ostatecznego pogorszenia wskaźnika sprawności Karnofsky'ego ( $p = 0,0088$ ) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem CF.

### Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , a następnie cisplatynę (P) w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce  $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o  $> 25\%$ ) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o  $> 25\%$ ) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT).

Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego ( $1,8 \text{ Gy} - 2 \text{ Gy}$  raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą  $66 - 70 \text{ Gy}$ ) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych/hiperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła  $70 \text{ Gy}$ , a w schematach hiperfrakcjonowanych  $74 \text{ Gy}$ . Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacyne w dawce  $500 \text{ mg}$  podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu.

Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znamienne dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF,  $p = 0,0042$  (mediana PFS odpowiednio:  $11,4$  w porównaniu z  $8,3$  miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła  $33,7$  miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamienne większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio:  $18,6$  w porównaniu z  $14,5$  miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o  $28\%$  ( $p = 0,0128$ ).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177	Cisplatyna + 5-FU n = 181
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)

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

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

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

\*\*Test log-rank

\*\*\*Test chi kwadrat

#### *Parametry dotyczące jakości życia*

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

#### *Parametry dotyczące korzyści klinicznych*

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

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1.

Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu.

Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatinę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70-72 Gy). Leczenie chirurgiczne pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamienne większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Docetaksel + cisplatyna + 5- fluorouracyl n = 255</b>	<b>Cisplatyna + 5- fluorouracyl n = 246</b>
Mediana ogólnego przeżycia (miesiące)	70,6	30,1
(95% CI)	(49,0-ND)	(20,9-51,5)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p		0,70 (0,54 - 0,90) 0,0058
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące)	35,5	13,1
(95% CI)	(19,3 - ND)	(10,6 - 20,2)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) **wartość p		0,71 (0,56 - 0,90) 0,004

Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
***wartość p	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia ± chemioradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***wartość p	0,209	

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

\*nieskorygowany test log-rank

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

ND - nie dotyczy

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m<sup>2</sup> pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach  $\alpha$ , P i  $\gamma$  wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

### Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 ug/ml, a wartość AUC - 4,6 h•u g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m<sup>2</sup> pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

### Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem <sup>14</sup>C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno z moczem, 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*



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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zatrzymanie płynów*

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

#### Leczenie skojarzone

##### *Dokсорubicyna*

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

##### *Kapecytabina*

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

##### *Cisplatyna*

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

##### *Cisplatyna i 5-fluorouracyl*

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

##### *Prednizon i deksametazon*

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

##### *Prednizon*

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 80  
Etanol bezwodny  
Kwas cytrynowy bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

#### Fiolka nieotwarta

2 lata

#### Fiolka po otwarciu

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

#### Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 24 godziny (włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu dożylnego).

Ponadto wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przygotowanego zgodnie z zaleceniami w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC do 7 dni w temperaturze przechowywania 2-8°C.

Zalecane jest unikanie nadmiernego wstrząsania worków.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

*20 mg/1 ml:* \_

Fiolka 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy fluorotec plus i aluminiowym uszczelnieniem z pomarańczową nakładką typu flip-off zawierająca 1 ml koncentratu..

*80 mg/4 ml:* \_

Fiolka 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy fluorotec plus i aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu flip-off, zawierająca 4 ml koncentratu.

*160 mg/8 ml:* \_

Fiolka 10 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy fluorotec plus oraz aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu flip-off, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 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 roztworów produktu leczniczego Docetaxel Egis. Zaleca się używanie rękawiczek.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą produktu Docetaxel Egis koncentrat lub roztwór do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody.

### Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

**Produktu leczniczego Docetaxel Egis, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).**

**Produktu leczniczego Docetaxel Egis, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).**

**Produktu leczniczego Docetaxel Egis, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).**

**Docetaxel Egis 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozpuszczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.**

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

Jeśli fiolki są przechowywane w obniżonej temperaturze, potrzebną liczbę opakowań Docetaxel Egis koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu Docetaxel Egis koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Odpowiednią ilość Docetaxel Egis koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

**Stężenie docetakselu w fiolce Docetaxel Egis wynosi 20 mg/ml.**

Odpowiednią objętość Docetaxel Egis koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) do worka z płynem infuzyjnym zawierającym 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. W razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

Worek z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym. Należy unikać zbyt energicznego potrząsania workiem.

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego lub w ciągu 7 dni jeśli jest przechowywany w temperaturze 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>C.

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38  
Węgry

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21090

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2013

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

27.10.2014