

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtaxel, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Symtaxel, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego (*Docetaxelum*).

Symtaxel, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Jedna fiolka zawiera 1 ml koncentratu, co odpowiada 20 mg docetakselu.

Symtaxel, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Jedna fiolka zawiera 4 ml koncentratu, co odpowiada 80 mg docetakselu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Symtaxel, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Każda fiolka zawiera 1 ml koncentratu, co odpowiada 0,57 ml etanolu 96 % (0,46 g).

Symtaxel, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Każda fiolka zawiera 4 ml koncentratu, co odpowiada 2,26 ml etanolu 96 % (1,83 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest jałowym, klarownym roztworem o lepkiej konsystencji, bezbarwnym lub brązowożółtym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Rak piersi**

Symtaxel w połączeniu z dokсорubicyną 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).

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

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

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

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

### **Niedrobnokomórkowy rak płuc**

Symtaxel jest wskazany w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

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

### **Rak gruczołu krokowego**

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

### **Gruczolakorak żołądka**

Symtaxel w połączeniu 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**

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

### **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 kortykosteroidu, 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 z docetakselu (patrz punkt 4.4).

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

### **Rak piersi**

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po dokсорubicynie 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 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 połączeniu 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 zawierającego trastuzumab.

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 jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała, patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

### **Niedrobnokomórkowy rak płuc**

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania, to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., po którym natychmiast podawana jest cisplatyna 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).

### **Gruzołakorak żołądka**

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanego w postaci wlewu trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę 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 następnej kolejności podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, rozpoczynając po zakończeniu wlewu cisplatyny. Terapię powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

### **Rak głowy i szyi**

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację oraz odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 należących do ramienia otrzymującego docetaksel 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 cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 1 godzinę w

pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce  $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ , 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 należy podawać, gdy liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500 \text{ komórek/mm}^3$ .

U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka neutropeniczna, z liczbą neutrofilów  $< 500 \text{ komórek/mm}^3$  przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  do  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  i (lub) z  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  do  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

### **W skojarzeniu z cisplatyną**

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła  $< 25\,000 \text{ komórek/mm}^3$ , lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do  $65 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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 100% 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  $55 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ;
- w przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

### Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej, 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).

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

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

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

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/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 AlAT i AspAT > 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki i docetaksel należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności 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 są ku temu wyraźne wskazania. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

### **Populacja pediatryczna**

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

Stosowanie produktu leczniczego docetaksel wśród populacji pediatrycznej nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Pacjenci z liczbą neutrofilów  $< 1\ 500$  komórek/mm<sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

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

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

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

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

### **Układ krwiotwórczy**

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

W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem 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 docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem

(schemat TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetaksemem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (schemat 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 i drugiego wlewu. 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 docetaksemem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka i (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 podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych, po których nastąpiło złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetaksemem (patrz punkt 4.2).

### **Zatrzymanie płynów**

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

### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

U pacjentów leczonych docetaksemem w monoterapii w dawce  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , 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  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetaksemem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U chorych 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 gruczolakoraka 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 1-krotnej 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 są ku temu wyraźne wskazania. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami

czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

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

### **Układ nerwowy**

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

### **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 zawierającego trastuzumab.

### **Inne**

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

### **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***

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

#### ***Zastoinowa niewydolność serca (CHF- ang. congestive heart failure)***

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów leczonych z powodu raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w schemacie TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid) wykazano, że ryzyko CHF jest wyższe w pierwszym 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+***

Ponieważ korzyści obserwowane u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ nie były statystycznie znamienne dla przeżycia wolnego od choroby (DFS – ang. disease free survival) i całkowitego przeżycia (OS – ang. overall survival), korzystny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został w pełni wykazany w końcowej analizie (patrz punkt 5.1).

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Dane dotyczące pacjentów w wieku >70 lat, u których stosowano docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem są ograniczone.

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

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

### ***Substancje pomocnicze***

Symtaxel 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera około 55 vol. % etanol (alkohol), czyli do 0,457 g (0,57 ml) 96 % etanolu w jednej fiołce, co odpowiada 12 ml piwa lub 5 ml wina w jednej fiołce.

Symtaxel 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera około 55 vol. % etanol (alkohol), czyli do 1,828 g (2,26 ml) 96 % etanolu w jednej fiołce, co odpowiada 46 ml piwa lub 20 ml wina w jednej fiołce.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, jak pacjenci ze schorzeniami wątroby lub padaczką.

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

Ilość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami 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, terfenadyna, ketokonazol, erytromycyna i troleandomycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia znaczących interakcji pomiędzy nimi.

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

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

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.

Zgłaszano kliniczne przypadki zwiększonej toksyczności docetakselu podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji oparty jest na hamowaniu przez rytonawir CYP3A4, głównego izoenzymu biorącego udział w metabolizmie docetakselu. Na podstawie ekstrapolacji wyników badania farmakokinetycznego z zastosowaniem ketokonazolu u 7 pacjentów, należy rozważyć zmniejszenie dawki docetakselu o 50% u pacjentów wymagających jednoczesnego podania silnego inhibitora CYP3A4, takiego jak: azolowe leki przeciwgrzybicze, rytonawir i niektóre antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna).

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

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Wykazano, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży, chyba że są ku temu wyraźne wskazania.

##### *Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja:*

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

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego też zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie zostali ojcami w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia a przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania ich nasienia.

##### *Karmienie piersią:*

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **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 cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 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) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA.

Częstość występowania jest zdefiniowana następująco:

bardzo często	( $\geq 1/10$ )
często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
niezbyt często	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
rzadko	( $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$ )
bardzo rzadko	( $< 1/10000$ )
nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu w monoterapii były: neutropenia (przemijająca i niekumulująca się; z najmniejszą liczbą neutrofilii 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 zawierającego

kapecytabinę).

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 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 wysypką obejmującą miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach i dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy), jak również na ramionach, twarzy lub klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetaksem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwyty z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetaksem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

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

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

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

#### ***Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc.w monoterapii w raku 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: 0,07%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przetyku (ciężkie przypadki: 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 przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

## Opis wybranych działań niepożądanych: Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii w raku 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: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii w raku piersi***

<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%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w raku piersi**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); biegunka (G3/4: 6,2%); wymioty (G3/4: 5%); zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	

Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)
-----------------------	--	--	--

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatiną w raku piersi**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%); trombocytopenia (G4:0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%); wymioty (G3/4: 7,6%); biegunka (G3/4: 6,4%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	

Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)
-----------------------	--	---	---

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w raku piersi**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk chłonny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i 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: Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w raku piersi

*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.

### 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/Herceptinem i docetakselem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznica (23% w porównaniu z 17% w grupie pacjentów leczonych tylko docetakselem).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	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-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; Ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w raku piersi

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 (brak ciężkich przypadków)	Złuszczająca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w leczeniu uzupełniającym docetakselem 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 9805) – dane zbiorcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%).		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4: 1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%);	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%);	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i 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 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 (G3/4: 0,2%)	
-----------------------	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych: Leczenie uzupełniające docetakselem 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 9805)

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniu dotyczącym raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316), u 10 z 84 pacjentów z neuropatią czuciową występującą pod koniec chemioterapii, zaburzenia te utrzymywały się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

#### *Zaburzenia serca*

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

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia chemioterapią stwierdzono u 687 pacjentów w ramieniu TAC i u 645 pacjentów w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (4,2%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,4%).

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

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

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

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

#### *Ostra białaczka/zespół mielodysplastyczny*

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 4 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącym średnio 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

#### *Powikłania związane z neutropenią*

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

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

	<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: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w gruczolakoraku żołądka**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo częste działania</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 (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-

## fluorouracylem w gruczolakoraku 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: Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (w raku 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 mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	

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

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4%); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

### Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

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

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

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie rozlanego 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 i prowadzące do silnego łzawienia.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

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

#### *Zaburzenia serca*

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

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

Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonu. 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 i 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, martwica toksyczno-rozplywna naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki utrzymującego się łysienia.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek. W 20% z tych przypadków nie istniały czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek takie jak towarzyszące leczenie produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym i zaburzenia żołądka i jelit.

#### *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 niedociśnienia. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

### **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: taksoidy, 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.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Rak piersi

##### *Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające*

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

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku 18 do 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 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC.

Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano

po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Końcową analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 55 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ( $p = 0,0043$ ). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ( $p = 0,002$ ). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Czas przeżycia bez objawów choroby			Całkowity czas przeżycia		
		Współcz. ryzyka	95%CI	p =	Współcz. ryzyka	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

\*współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym 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 produktu docetaksel w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie 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 doksorubicynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc., po której podawano fluorouracyl w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamid 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. Symtaxel 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.

Średni okres 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). Całkowite przeżycie (OS) było także 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 obu grupami.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (patrz tabela poniżej):

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Przeżycie 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:

<b>Podgrupy</b>	<b>TAC (n=539)</b>	<b>FAC (n=521)</b>	<b>Współcz. ryzyka (TAC/FAC)</b>	<b>wartość p</b>
Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii <sup>a</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 3. 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 powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, p = 0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, p = 0,007). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p = 0,54). Przerwano leczenie u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetakselem 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 docetakselem zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (który wynosił odpowiednio 33% i 12%, p < 0,0001), dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby (wynosił odpowiednio 19 tygodni i 11 tygodni, p = 0,0004) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio

11 miesięcy i 9 miesięcy,  $p = 0,01$ ).

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/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%;  $p = 0,10$ ), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia;  $p < 0,01$ ) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca;  $p = 0,03$ ).

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

#### ***Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną***

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentów 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 pierwszym dniu, w cyklach co 3 tygodnie.

- Czas do wystąpienia progresji (TTP) był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną,  $p = 0,0138$ . Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła odpowiednio 37,3 tygodnia (33,4 - 42,1; przedział ufności 95%) w grupie badanej oraz 31,9 tygodnia (27,4 - 36,0; przedział ufności 95%) w grupie kontrolnej.
- Ogólny odsetek odpowiedzi był statystycznie znamiennej 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)  $\geq 20\%$  (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF  $\geq 30\%$  (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoxyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednego pacjenta z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentów 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 w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

#### ***Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem***

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w

leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono losowo 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 ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

Parametr	Docetaksel i trastuzumab <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 (ang. *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 wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, w którym stosowano docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano losowo 255 pacjentów 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 obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); p = 0,0058. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentek leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną (p < 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

### **Niedrobnokomórkowy rak płuca**

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

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji (odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni) i ogólny czas przeżycia były statystycznie znacząco dłuższe 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 niemorfinowych ( $p < 0,01$ ), innych leków związanych z chorobą ( $p = 0,06$ ) oraz stosowanie radioterapii ( $p < 0,01$ ) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a mediana czasu 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 płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky'ego (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 mg/m<sup>2</sup> pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml.min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. każdego 1. 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	Iloraz ryzyka: 1,122 [97,2% przedział ufności: 0,937; 1,342]*
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 5,4% [95% przedział ufności: - 1,1; 12,0]
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	Różnice w leczeniu: 6,2% [95% przedział ufności: 0,2; 12,3]
Mediana czasu do wystąpienia progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Iloraz ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
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).

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

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

#### **Rak gruczołu krokowego**

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego oceniano w wieloośrodkowym 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. podawane 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 podsumowano 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	(27,1-42,4)	(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	-

<sup>†</sup>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, możliwe jest, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia docetakselem podawanym co tydzień.

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

### Gruzołakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe otwarte randomizowane badanie kliniczne, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka 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 (TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze statystycznie dłuższym TTP ( $p = 0,0004$ ) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było statystycznie dłuższe ( $p = 0,0201$ ) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana 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) *wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%) wartość p	36,7	25,4
	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 znaczącej 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 (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) 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, przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie cisplatinę (P) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 25\%$ ) po 2 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. 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  $\geq 25\%$ ) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT). Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego ( $1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$  raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66 do 68 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych i (lub) hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znacząco 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 znacząco 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)**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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 obejmujące podskale dotyczące głowy i szyi (ang. performance status scale for head and neck, PSS-HN) przeznaczone do pomiaru, czy mowa pacjenta jest zrozumiała, czy może jeść w miejscu publicznym oraz czy może stosować zwykłą dietę.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia 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, wieloośrodkowym 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. 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 1 do 4 doby. Cykle powtarzano co 3 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./dobę, od 1 do 5 doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

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

Punkt końcowy	Docetaksel + Cis + 5- FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana ogólnego przeżycia (miesiące) (95% CI)	70,6 (49,0-ND)	30,1 (20,9-51,5)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54 - 0,90) 0,0058	
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3 - ND)	13,1 (10,6 - 20,2)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) **wartość p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	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 ds. Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań docetakselu we

wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży z rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem gruczołu prostaty, gruczolakorakiem żołądka oraz rakiem głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach a, b i g, 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. Po podaniu dawki 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h.µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/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.

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-butylowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem, przy czym 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 niezmienionego produktu leczniczego.

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane na podstawie tego modelu parametry farmakokinetyczne były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć chorych nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu. U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań chemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT ≥ 1,5-krotnej wartości GGN i fosfataza zasadowa ≥ 2,5-krotnej wartości GGN), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2). Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

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

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<sub>max</sub> i AUC) oraz wpływu docetakselu na farmakokinetykę istotnego metabolitu kapecytabiny 5'-DFUR.

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.

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

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80  
Etanol 96%  
Kwas cytrynowy bezwodny

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

*Fiolka*  
24 miesiące

#### *Fiolka po otwarciu*

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy użyć ją bezpośrednio po otwarciu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

#### *Produkt leczniczy po wprowadzeniu do worka z płynem infuzyjnym*

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w warunkach kontrolowanych i aseptycznych a produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po dodaniu zgodnie z zaleceniami do worka z płynem infuzyjnym (PP) lub do butelki z płynem infuzyjnym (PE), roztwór docetakselu do infuzji, jeżeli jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, jest stabilny w butelce infuzyjnej przez okres 8 godzin lub w worku infuzyjnym przez okres 6 godzin. Należy go użyć w ciągu 6-8 godzin (włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu dożylnego pacjentowi).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PCW, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

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 przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Symtaxel, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 2 ml, typu-I, zamknięta szarym 13 mm korkiem z gumy chlorobutylovej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

W każdym pudełku tekturowym znajduje się jedna fiolka o pojemności napełnienia 1 ml.

Symtaxel, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 4 ml, typu-I, zamknięta szarym 13 mm korkiem z gumy chlorobutylovej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

W każdym pudełku tekturowym znajduje się jedna fiolka o pojemności napełnienia 4 ml.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Symtaxel jest środkiem przeciwnowotworowym i, podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z preparatem Symtaxel i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

#### **Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego**

##### **Przygotowanie roztworu do infuzji**

**NIE STOSOWAĆ** innych produktów leczniczych zawierających docetaksel w kilku fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik) z niniejszym produktem leczniczym (Symtaxel 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającym tylko 1 fiolkę).

**Symtaxel, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.**

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy użyć ją bezpośrednio po otwarciu.

Wymaganą liczbę opakowań koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Symtaxel na 5 minut przed użyciem należy umieścić w temperaturze poniżej 25°C.

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Symtaxel. Odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Symtaxel należy pobrać w warunkach aseptycznych, używając odpowiednio skalibrowanej strzykawki.

**Stężenie docetakselu w fiołce Symtaxel, 20 mg/1 ml [Symtaxel, 80 mg/4 ml] wynosi 20 mg/ml.**

Wymaganą ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Symtaxel należy wstrzyknąć do 250 ml worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

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

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

Roztwór znajdujący się w worku infuzyjnym należy zużyć w ciągu 8 godzin i przechowywać w tym czasie w temperaturze poniżej 25°C, wliczając godzinę przeznaczoną na podanie wlewu pacjentowi. Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, Symtaxel roztwór do infuzji należy przed zastosowaniem obejrzyć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

SymPhar Sp. z o.o.  
ul. Włoska 1  
00-777 Warszawa  
Polska

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18984 - Symtaxel, 20 mg/1 ml  
18985 - Symtaxel, 80 mg/4 ml

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/11/2011

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

22/05/2012