

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Mylan, 40 mg/ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa fiolka koncentratu Docetaxel Mylan zawiera 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego).

Roztwór wstępny o stężeniu 10 mg/ml docetakselu (bezwodnego) sporządza się odtwarzając fiolkę z koncentratem we fiolce z rozpuszczalnikiem.

Każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 13% (w/w) etanolu bezwodnego w wodzie do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest roztworem przezroczystym, bezbarwnym do białozółtego. Rozpuszczalnik jest roztworem bezbarwnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel w skojarzeniu 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).

Docetaxel 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.

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z nieoperacyjnym 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 zastosowana może być premedykacja, o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), składająca się z doustnego glikokortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając jeden dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, przy równoczesnym podawaniu prednizonu i prednizolonu zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.4).

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

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i bez, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (patrz także: Dostosowywanie dawkowania w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W głównym badaniu 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. Dawkowanie i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po posiłku) przez 2 tygodnie, a następnie tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. a następnie natychmiast cisplatylna podawana w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 min. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii związkami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni (przed oraz po podaniu cisplatyny). W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. Wszyscy pacjenci przyjmujący docetaksel, biorący udział w badaniach TAX 323 i TAX 324, otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna po radioterapii (TAX 323)
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750

mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co trzy tygodnie, przez cztery kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna po chemioradioterapii (TAX 324)
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (technicznie nieoperacyjnego, z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i mającego na celu zachowanie organów) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę pierwszego dnia, a następnie podanie cisplatyny w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, przez cztery dni.
Ten schemat podaje się co trzy tygodnie, przez trzy kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

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

Leczenie uzupełniające w raku piersi

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

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawkowania cisplatyny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego cisplatynę.

W skojarzeniu z kapecytabiną

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

- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawkowania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500/mm³ a płytek do > 100 000/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu. (Patrz punkt 4.4).

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaxel 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 i (lub) błon śluzowych 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 i (lub) błon śluzowych 4 stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

Informacje na temat dostosowania dawkowania cisplatyny i 5-fluorouracylu są podane w charakterystykach tych produktów leczniczych.

W głównych badaniach klinicznych SCCHN z udziałem pacjentów, którzy otrzymywali leczenie indukcyjne docetakselem w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 - 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT i (lub) AspAT) w surowicy krwi powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej górnej granicy normy i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości górnej granicy normy oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości górnej granicy normy, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT

lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania docetakselu u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do wieku poniżej 18 lat z rakiem jamy nosowo-gardłowej. Docetaksel nie ma zastosowania u dzieci w leczeniu dzieci i młodzieży z rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem gruczołu krokowego, gruczolakorakiem żołądka, rakiem głowy i szyi, z wykluczeniem mało zróżnicowanego raka jamy nosowo-gardłowej typu II i III.

Osoby w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych 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.

Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ brak danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z glikokortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) przez 3 dni zaczynając od 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 na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.2).

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości > 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 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 (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. Natomiast w przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak ciężkie niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2). U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej górnej granicy normy i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości górnej granicy normy oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości górnej granicy normy, 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 cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

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

Zaburzenia oka

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

Inne

W trakcie leczenia konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn oraz dodatkowo u mężczyzn przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu stosowania docetakselu (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej.

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

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

Białaczka

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Ten produkt leczniczy zawiera niewielką ilość etanolu (alkoholu), nieprzekraczającą 100 mg na dawkę.

Ten produkt leczniczy zawiera 13 % obj. etanolu (alkoholu), tj. do 152,1 mg na dawkę, równoważącą 3 ml piwa, 1,3 ml wina na dawkę.

Szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową.

Należy to uwzględnić podczas leczenia kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i grup pacjentów wysokiego ryzyka, np. z chorobą wątroby lub padaczką.

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

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

Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P-450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi lekami, z uwagi na ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy nimi.

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

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

Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Płodność

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Znaczenie u ludzi pozostaje nieznane. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość etanolu w Docetaxel Mylan może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

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

- docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane według skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz według terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms), a także zgodnie z terminologią MedDRA. Częstość występowania została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione według malejącego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7 dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, 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 działań 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 polekowa lub dreszcze.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy), jak również na

ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i zwiększenie masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Nasilenie i częstość występowania objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, śmiertelne 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	Jadłowstręt		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%); zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie przypadki: 0,2%); ból brzucha (ciężkie przypadki: 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 (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (< 5%); G3/4 Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu G3/4.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1000 mg/m² pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych cykli chemioterapii.

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
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 tętnicze
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: 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	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego;	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%);

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

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

		aktywności AlAT (1,3%)	aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)
--	--	---------------------------	--

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetaksel 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu 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/m² pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4, w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetaksem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką i (lub) neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetaksem (23% w porównaniu z 17%).

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybica jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (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%)	Bóle kończyn (G3/4: < 1%); bóle pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie i (lub) osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,3%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	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 i (lub)zapalenie gardła (G3/4: 0,9%); wymioty (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (brak ciężkich przypadków)	Wysypka ze złuszczeniem się (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetaksem 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805) – dane zbiorcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 2,4%); zakażenie z neutropenią (G3/4: 2,7%)		

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: ND); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu dotyczącym raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316), u 10 z 84 pacjentów z 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.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Jeden pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 96 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie utrzymujące się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), występowało u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC.

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.

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

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. W badaniu GEICAM 9805 obrzęk limfatyczny utrzymywał się po zakończeniu leczenia u 4 z 5 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 2

pacjentów w ramieniu FAC, na końcu chemioterapii i nie ustępował w okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy). Astenia utrzymująca się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), występowała u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 4 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC. Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu GEICAM 9850 ostrą białaczkę stwierdzono u 1 z 532 (0,2%) pacjentów w ramieniu TAC. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów w ramieniu FAC. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (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 i (lub) świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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

- Chemioterapia indukcyjna po radioterapii (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); niedokrwistość (G3/4: 9,2); trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)		

Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku i (lub) węchu; obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%).	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10%,9)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna po chemioradioterapii (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4); trombocytopenia (G3/4:		

	4,0%); neutropenia z gorączką		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 12%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku i (lub) węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie 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 rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyńiowe

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych. Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczności ani obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia i obrzęku płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. 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 jak najszybciej 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 trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Wiązanie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselom pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5 dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC.

Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ

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

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

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie bezobjawowe			Przeżycie całkowite		
		Współcz. ryzyka*	przedz. ufn. 95%	p =	Współcz. ryzyka*	przedz. ufn. 95%	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	0,43-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym przeżyciem bezobjawowym oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC

Nie zostało wykazane w analizie ze średnim okresem obserwacji, korzystne działanie leczenia według schematu TAC u pacjentów z 4 i więcej zajętejmi węzłami chłonnymi (37% populacji). Działanie lecznicze jest słabsze niż u pacjentów z 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi. Na tym etapie analizy nie został całkowicie określony zakres stosunku ryzyka do korzyści u pacjentów z 4 i więcej zajętejmi węzłami chłonnymi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Przeżycie bezobjawowe	
		Współcz. ryzyka*	przedz. ufn. 95%
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1 kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2 kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01

Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm		0,69	0,43-1,1
> 2 cm	285 254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1 (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC)	
Podgrupy	(n=539)	(n=521)	(przedz. ufn. 95 %)	wartość p
Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii				
Nie	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Tak	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności

ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

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

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

Docetaksel w monoterapii

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

W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie.

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie.

Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, $p = 0,01$) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, $p = 0,007$). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, dokсорubicyna - 14 miesięcy, $p = 0,38$) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, dokсорubicyna - 23 tygodnie, $p = 0,54$). Przerwano leczenie u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel - z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących dokсорubicynę (9%) - z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

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

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

Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; $p = 0,10$), docetaksel wydłużył 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 skojarzeniu z dokсорubicyną

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentów z chorobą przerzutową, którym podawano dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z dokсорubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, 1 dnia co 3 tygodnie.

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

W omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (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 (1 z powodu wstrząsu septycznego, a 3 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 skojarzeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie. 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 określanej jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu - jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

Parametr	Docetaksel i trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Współczynnik odpowiedzi (przedział ufności 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) (przedział ufności 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana TTP (miesiące) (przedział ufności 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana przeżycia (miesiące) (przedział ufności 95%)	30,5 ² (26.8-nw)	22,1 ² (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.

¹ Pełna analiza (intent-to-treat)

² Oszacowane średnie przeżycie

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, w którym stosowano docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoxyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano

losowo 255 pacjentów do leczenia docetakselem (w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentów wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); p = 0,0058. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną (p < 0,0001). Średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znacznie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care - BSC). Odsetek 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 niemorficznych (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/m² pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z niesekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non Small Cell Lung Cancer* - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status - KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 - 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml•min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbinę (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie (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 przeżycia (miesiące) Roczny czas przeżycia (%) 2-letni czas przeżycia (%)	11,3 46 21	10,1 41 14	Iloraz ryzyka: 1,122 [przedział ufności 97,2%: 0,937; 1,342]* Różnice w leczeniu: 5,4% [przedział ufności 95%: - 1,1; 12,0] Różnice w leczeniu: 6,2% [przedział ufności 95%: 0,2; 12,3]
Mediana czasu do wystąpienia progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Iloraz ryzyka: 1,032 [przedział ufności 95%: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [przedział ufności 95%: 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 nasilenia 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 (ang. Karnofsky performance status). 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 wielośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy. Ogółem 1006 pacjentów z KPS \geq 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

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

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
---------------	--------------------------	-----------------------	----------------------------

Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana przeżycia (miesiące)	18,9	17,4	16,5
przedział ufności 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Współczynnik ryzyka	0,761	0,912	--
przedział ufności 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
wartość p†*	0,0094	0,3624	--
Liczba pacjentów	291	282	300
Współczynnik odpowiedzi PSA**(%)	45,4	47,9	31,7
przedział ufności 95%	(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
przedział ufności 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
wartość p*	0,0107	0,0798	--
Liczba pacjentów	141	134	137
Współczynnik odpowiedzi guza (%)	12,1	8,2	6,6
przedział ufności 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	--

† Stratyfikowany log-rank test

*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, istnieje możliwość, aby niektórzy pacjenci odnosili korzyść z leczenia docetakselem podawanym co tydzień.

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

Gruzołakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, 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/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczołakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana TTP (miesiące)	5,6	3,7

(przedział ufności 95%) Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95%) *wartość p	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana przeżycia (miesiące) (przedział ufności 95%) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%) Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95%) *wartość p	9,2 (8,38- 10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (CR+PR) (%) wartość p	36,7	25,4
	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny odsetek odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Test logarytmiczny rang bez stratyfikacji

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

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

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

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna po radioterapii (TAX 323)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię (RT) zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT).

Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię (RT) zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni

(schemat PF/RT). Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy - 2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66 - 70 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych/hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). 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. Pacjentom w grupie otrzymującej TPF 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.

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

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

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

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

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

**Test logarytmów rang

***Test chi kwadrat

Parametry 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 (TAX 324) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 324). W badaniu tym 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1 randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. 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/m² pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT). Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie chirurgiczne pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel profilaktycznie przyjmowali antybiotyki. 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 = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank $p = 0,004$. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana ogólnego przeżycia (miesiące) (przedział ufności 95%)	70,6 (49,0-ND)	30,1 (20,9-51,5)
Współczynnik ryzyka: (przedział ufności 95%) *wartość p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (przedział ufności 95%)	35,5 (19,3-ND)	13,1 (10,6 - 20,2)
Współczynnik ryzyka: (przedział ufności 95%) **wartość p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (przedział ufności 95%) ***wartość p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- chemioradioterapia] (%) (przedział ufności 95%) ***wartość p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl
*nieskorygowany test log-rank Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

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

***test chi-kwadrat, bez korekty na wielokrotne porównania ND - nie dotyczy

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μ g/ml, a wartość AUC - 4,6 h• μ g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu

całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

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

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z koncentratem:

polisorb 80 (E 433)

kwas cytrynowy bezwodny (E 330)

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

etanol bezwodny (E 1510)

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

- 2 lata.
- Roztwór wstępny: roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go użyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).
- Roztwór do infuzji: stabilność chemiczna i fizyczna roztworu do infuzji została wykazana przez 4 godziny w temperaturze 2°C do 8°C i 4 godziny w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie jest użyty od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być zazwyczaj dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy został odtworzony/rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych. Jednakże czas przechowywania nigdy nie powinien przekroczyć okresu, w którym została wykazana stabilność chemiczna i fizyczna.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C ani w temperaturze poniżej 2°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde pudełko tekturowe zawiera:

- jedną fiolkę z koncentratem
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem.

Dostępne są dwa rodzaje opakowań:

- pudełko tekturowe zawierające fiolkę z 20 mg/0,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz fiolkę z 1,8 ml rozpuszczalnika.
- pudełko tekturowe zawierające fiolkę z 80 mg/2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz fiolkę z 7,1 ml rozpuszczalnika.

Pudełko tekturowe zawiera fiolkę z 20 mg/0,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz fiolkę z 1,8 ml rozpuszczalnika.

Fiolka z koncentratem ze szkła typu I zamknięta korkiem z szarej gumy FluoroTec oraz aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off.

Fiolka ta zawiera 0,5 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 26,8 mg/0,67 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego, wynikających z pienia, adhezji do ścian fiolki oraz "objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej objętości dołączonego do produktu rozpuszczalnika, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg na fiolkę.

Fiolka z rozpuszczalnikiem do koncentratu ze szkła typu I zamknięta korkiem z szarej gumy FluoroTec oraz aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off.

Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,8 ml 13% m/m roztworu etanolu w wodzie do wstrzykiwań (objętość napełnienia: 2,0 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

Pudełko tekturowe zawiera fiolkę z 80 mg/2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz fiolkę z 7,1 ml rozpuszczalnika.

Fiolka z koncentratem ze szkła typu I zamknięta korkiem z szarej gumy FluoroTec oraz aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off.

Fiolka ta zawiera 2 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 96 mg/2,4 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego, wynikających z pienia, adhezji do ścian fiolki oraz "objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej objętości dołączonego do produktu rozpuszczalnika, można pobrać z fiolki co najmniej 8 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 80 mg na fiolkę.

Fiolka z rozpuszczalnikiem do koncentratu ze szkła typu I zamknięta korkiem z szarej gumy FluoroTec oraz aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off.

Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 7,1 ml 13% m/m roztworu etanolu w wodzie do wstrzykiwań (objętość napełnienia: 7,5 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w postaci koncentratu, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skażoną powierzchnię wodą z mydłem. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w postaci koncentratu, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji z błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie umyć skażoną powierzchnię wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

a) Przygotowanie roztworu wstępnego docetakselu (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu Docetaxel Strides 40 mg/ml koncentratu i rozpuszczalnika pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Za pomocą strzykawki z igłą, należy pobrać w warunkach aseptycznych całą zawartość fiolki z rozpuszczalnikiem częściowo odwracając fiolkę.

Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docetaxel Strides.

Po wyjęciu strzykawki i igły z fiolki, uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 45 sekund. Nie wstrząsać.

Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), a następnie sprawdzić czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 5 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością w składzie polisorbatu 80).

Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu

z odpowiedniej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając skalowanej strzykawki z igłą.
Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.

Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do 250 ml worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu.

W razie konieczności podania dawki większej niż 200 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym. Roztwór docetakselu do infuzji należy zużyć w ciągu 4 godzin i należy go podawać w warunkach aseptycznych w 1-godzinym wlewie dożylnym w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

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

Wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

Nr pozwolenia: 20187

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

28/05/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2016