

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.

20 mg/1 ml:

Jedna fiolka zawierająca 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka koncentratu zawiera 0,5 ml bezwodnego etanolu (395 mg).

80 mg/4 ml:

Jedna fiolka zawierająca 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka koncentratu zawiera 2 ml bezwodnego etanolu (1,58 g).

160 mg/8 ml:

Jedna fiolka zawierająca 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka koncentratu zawiera 4 ml bezwodnego etanolu (3,16 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest klarownym roztworem o barwie od bladożółtej do brązowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel Polpharma w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z:

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

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

Docetaxel Polpharma w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentek, które nie otrzymały poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

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

Docetaxel Polpharma w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i które uprzednio nie otrzymywały chemioterapii w leczeniu raka z przerzutami.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Docetaxel Polpharma w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z niemożliwym do resekcji niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka

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

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

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

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawane 1 godzinę po doksorubicynie

w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu – patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatiną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30–60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii opartej na produktach 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).

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

Rak głowy i szyi

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

• Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę; następnie podaje się cisplatinę w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Kolejno podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

W leczeniu indukcyjnym raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN) miejscowo zaawansowanego (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³.

U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów <500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. i (lub) z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentek otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentek, 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 pacjentek, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4., należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła $<25\ 000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny – patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksem i kapecytabiną, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0–1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0–1, a następnie kontynuować leczenie docetaksem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu – patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracyłem

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 komórek/mm³ i płytek do > 100 000 komórek/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardła u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie odnosi się do wskazań: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardła typu II i III.

Osoby w podeszłym wieku

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała 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 morfologii krwi z rozmazem. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/ mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (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 doksorubicyną i cyklofosfamidem (schemat TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentek z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

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

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i 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.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i [lub] AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zgon z powodu działań toksycznych, w tym posocznicy, 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 GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

Pacjentki będące kandydatami do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać początkowej ocenie kardiologicznej. Pacjentki 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.

Inne

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

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

U pacjentek, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie) 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 ciężkiego działania toksycznego na żołądek i jelita. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

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

Pacjentki należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentek 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 pacjentek leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

Pacjenci z liczbą zajętych węzłów ≥ 4

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (ang. disease free survival, DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (ang. overall survival, OS) obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów ≥ 4 nie była istotna statystycznie, w końcowej analizie nie wykazano pozytywnego współczynnika korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów ≥ 4 , leczonych schematem TAC (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Wśród 300 pacjentów leczonych docetaksemem 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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera

20 mg/1 ml: 50% obj. etanolu (alkoholu), tj. 0,395 g (0,5 ml) na fiolkę, co odpowiada 10 ml piwa lub 4 ml wina na fiolkę.

80 mg/4 ml: 50% obj. etanolu (alkoholu), tj. 1,58 g (2 ml) na fiolkę, co odpowiada 40 ml piwa lub 17 ml wina na fiolkę.

160 mg/8 ml: 50% obj. etanolu (alkoholu), tj. 3,16 g (4 ml) na fiolkę, co odpowiada 80 ml piwa lub 33 ml wina na fiolkę.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego badania bez grupy

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

Badano właściwości farmakokinetyczne 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 właściwości farmakokinetyczne docetakselu.

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

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 wiadomo, czy jest wydalany z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

Płodność

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

Dlatego zaleca się odradzić mężczyznom otrzymującym docetaksel poczęcie dziecka w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia a przed rozpoczęciem leczenia udzielić porady w sprawie przechowania ich nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Nieznaczna ilość alkoholu zawarta w produkcie leczniczym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/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 pacjentek leczonych docetaksem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentek, które otrzymywały docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w badaniu TAX 316 i 532 w badaniu 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 docetaksem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 oraz 231 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetaksem w skojarzeniu, odpowiednio, z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Częstość występowania jest zdefiniowana następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów około 7. dnia i medianą czasu trwania ciężkiej neutropenii [< 500 komórek/mm³] wynoszącą 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Znaczenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

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

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

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 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%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	

Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze 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: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% pacjentek 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

Mediana dawki skumulowanej prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m² pc., a mediana czasu do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosiła 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentek, u których zastosowano premedykację (mediana dawki skumulowanej: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentkami, u których nie zastosowano premedykacji (mediana dawki skumulowanej: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentek podczas pierwszych kursów chemioterapii.

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

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/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
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); biegunka (G3/4: 6,2%); wymioty (G3/4: 5%); zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną 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: 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 (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 (ciężka: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 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) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk 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 płuc	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna była zwiększona u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel, w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii (neutropenia w stopniu 3/4 – 32% w porównaniu z 22%, stosując kryteria wg NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę, że dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z uwagi na fakt, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentek leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentek leczonych tylko docetakselem (23% w porównaniu z 17%).

Zaburzenia serca

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 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		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 1%); zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie (G3/4: 2%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból

Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)
-----------------------	--	--

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,7%)		

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); ból stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		

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

NA oznacza brak danych (ang. not available).

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu dotyczącym raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316), u 10 z 84 pacjentek 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 pacjentek (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentek (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentek z wyjątkiem jednej w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwie pacjentki w ramieniu TAC i 4 pacjentki w ramieniu FAC zmarły z powodu niewydolności serca.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316, obrzęk obwodowy utrzymujący się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia obserwowano u 19 z 119 pacjentek z obrzękiem obwodowym w ramieniu TAC i u 4 z 23 pacjentek z obrzękiem obwodowym w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 stwierdzono, że obrzęk limfatyczny utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 z 5 pacjentek z obrzękiem limfatycznym na końcu chemioterapii.

Ostra białaczka/zespół mielodysplastyczny

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

W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentek otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentek otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnej pacjentki 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 pacjentek otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF, po tym jak stała się ona obowiązkowa w ramieniu TAC w badaniu GEICAM.

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie 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 czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 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 w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu raka głowy i szyi.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból nowotworowy (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); niedokrwistość (G3/4: 9,2%); trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból nowotworowy (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: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żylnie

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		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 rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, niekiedy 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, jak też przypadki nadmiernego łzawienia spowodowane niedrożnością przewodu łzowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi 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 pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wielośrodkowego badania z randomizacją, bez ślepej próby potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetaksem pacjentek w wieku 18–70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji w zależności od liczby zajętych węzłów chłonnych (1-3, ≥ 4), 1491 pacjentek przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę 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 pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjentki z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywały 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% pacjentek przyjmujących TAC i 72% pacjentek 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 (ang. disease free survival, DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjentki zmarły 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 (ang. overall survival, OS).

Końcową analizę wykonano z rzeczywistą medianą okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącą 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 wśród pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 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 pacjentek z liczbą zajętych węzłów ≥ 4 nie była istotna statystycznie, w końcowej analizie nie wykazany całkowicie pozytywnego współczynnika korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów ≥ 4 leczonych schematem TAC.

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

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

Podgrupa pacjentek	Liczba pacjentek	Czas przeżycia bez objawów choroby			Całkowity czas przeżycia		
		Wskaźnik hazardu *	95% CI	p =	Wskaźnik hazardu *	95% CI	p =
Liczba zajętych węzłów							
Ogółem	745	0,80	0,68–0,93	0,0043	0,74	0,61–0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58–0,91	0,0047	0,62	0,46–0,82	0,0008
≥ 4	278	0,87	0,70–1,09	0,2290	0,87	0,67–1,12	0,2746

*Wskaźnik hazardu mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC. CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

Pacjentki z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii (badanie GEICAM 9805)

Dane pochodzące z wielośrodkowego badania z randomizacją, bez ślepej próby, potwierdzają korzyść z zastosowania docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. Tysiąc sześćdziesiąt pacjentek 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 pacjentek 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 pacjentek 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 [ang. estrogen receptor, ER] i progesteronowych [ang. progesteron estrogen, PR] i [lub] wysoki stopień złośliwości histologicznej/ jądrowej guza [stopień 2. do 3.] i [lub] wiek pacjentek < 35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie w 6 cyklach. Docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po

randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentek otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjentki w obu ramionach badania, z dodatnim wynikiem testu na obecność receptora estrogenowego (ER+) i (lub) progesteronowego (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% pacjentek otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentek otrzymujących FAC.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 77 miesięcy. Wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu do ramienia FAC. U pacjentek leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Całkowite przeżycie (OS) było także dłuższe w ramieniu TAC, u pacjentek leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (wskaźnik hazardu = 0,76; 95% CI (0,46–1,26, p = 0,29). Jednakże rozkład OS nie różnił się istotnie między dwiema grupami.

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

Analizy podgrupy – Badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza według zamierzonego leczenia, ang. intention-to-treat)

Podgrupa pacjentek	Liczba pacjentek w grupie TAC	Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)	
		Wskaźnik hazardu*	95% CI
Ogółem	539	0,68	0,49–0,93
1. kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43–1,05
2. kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52–1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45–1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4–0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04

Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając 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

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

Przeprowadzone badawcze analizy przeżycia bez nawrotu w podgrupach pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) przedstawiono poniżej:

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności (ang. confidence interval); ER = receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor)

PR = receptor progesteronowy (ang. progesteron receptor)

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

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

Docetaksel w monoterapii

Przeprowadzono dwa porównawcze badania III fazy z randomizacją z udziałem pacjentek z rakiem piersi z przerzutami: 326 pacjentek po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392 pacjentki po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie.

W grupie pacjentek 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, doksorubicyna – 14 miesięcy, $p = 0,38$) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel – 27 tygodni, doksorubicyna – 23 tygodnie, $p = 0,54$). Przerwano leczenie u trzech pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel - z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W grupie pacjentek po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetakselem 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 docetakselem zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (który wynosił odpowiednio 33% i 12%, $p < 0,0001$), dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby (wynosił odpowiednio 19 tygodni i 11 tygodni, $p = 0,0004$) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy, $p = 0,01$).

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

Przeprowadzono wielośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez ślepej próby, z porównaniem docetakselu w monoterapii z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Ogólną liczbę 449 pacjentek włączona albo do grupy otrzymującej 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 wydłużał medianę czasu do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; $p < 0,01$) i medianę czasu przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; $p = 0,03$).

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

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną

Przeprowadzono jedno, duże badanie III fazy z randomizacją, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z rakiem z przerzutami, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana/AT), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna/AC). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

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

W wyżej omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (odpowiednio 90% i 68,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 33,3% i 10%), zakażenia (odpowiednio 8% i 2,4%), biegunka (odpowiednio 7,5% i 1,4%), astenia (odpowiednio 8,5% i 2,4%) i ból (odpowiednio 2,8% i 0%). Z drugiej strony, w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną stwierdzano częstsze występowanie ciężkiej niedokrwistości (odpowiednio 15,8% i 8,5%) oraz częste występowanie ciężkiej kardiotoxyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio

3,8% i 2,8%), zmniejszenia całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoxyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i które uprzednio nie otrzymywały chemioterapii w leczeniu raka z przerzutami. Sto osiemdziesiąt sześć pacjentek przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentek otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem był skuteczny, niezależnie od tego, czy pacjentki otrzymywały wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W omawianym badaniu jako główną metodę badania statusu HER2 stosowano metodę immunohistochemiczną (ang. immunohistochemistry, IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentek badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. fluorescence in-situ hybridization, FISH). U 87% pacjentek stwierdzono stan choroby określany jako IHC 3+, a u 95% pacjentek uczestniczących w badaniu – jako IHC 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

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

¹ Populacja analizy według zamierzonego leczenia (ang. intent-to-treat)

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

Przeprowadzono wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, z grupą kontrolną, w którym stosowano docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracykliny. W badaniu tym wybrano losowo 255

pacjentek 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 pacjentek 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 pacjentek leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną (p < 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamienne dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care – BSC). Odsetek przeżycia po 1. roku był także znacząco większy wśród pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie produktów leczniczych przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), produktów leczniczych przeciwbólowych niemorficznych (p < 0,01), innych produktów leczniczych związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) były 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 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Status – KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, randomizowano 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 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 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

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

*: Skorygowane pod względem wielokrotnych porównań i dostosowane do czynników stratyfikacyjnych w obrębie ocenianej grupy pacjentów (stadium choroby oraz obszar leczenia).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany odczuwania bólu, ogólną ocenę jakości życia (ang. Quality of Life, QoL) i zostały oszacowane za pomocą skali Euro QoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali oceniającej objawy raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky performance status). Tak uzyskane wyniki, jak się okazało, wspierają wyniki głównych punktów końcowych.

Nie udowodniono równoważności, ani mniejszej skuteczności leczenia skojarzonego docetakselem z karboplatyną wobec leczenia referencyjnego VCis.

Rak gruczołu krokowego

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy z randomizacją. 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. podawany co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli;
- mitoksantron 12 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

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

[†] Stratyfikowany test logarytmiczny rang

* Próg istotności statystycznej = 0,0175

** PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen)

CI: przedział ufności (confidence interval)

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

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

Gruczołakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe, 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 raka z przerzutami. 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-fluorouracyłem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) albo cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracyłem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Mediana liczby cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe

($p = 0,0201$) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI) Wskaźnik hazardu (95% CI) *wartość p	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
	1,473 (1,189–1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%) Wskaźnik hazardu (95% CI) * 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 wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%) wartość p	36,7	25,4
	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Nie stratyfikowany test logarytmiczny rang.

CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval, CI).

CR oznacza pełną odpowiedź (ang. complete response), PR – częściową odpowiedź (ang. partial response).

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 mediana wynosiła 41,6 miesiąca. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy, jednakże wyniki były stale bardziej korzystne w grupie TCF. W okresie od 18 do 30 miesięcy obserwacji schemat TCF był jednoznacznie bardziej skuteczny od schematu CF.

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

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wielośrodowym badaniu III fazy z randomizacją, 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 z docetakselem podawano docetaksel (T) 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 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. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowanej po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT). Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy – 2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66 – 70 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych i (lub) hiperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hiperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza było dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk, cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znacznie 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 znacznie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0128$). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177	Cisplatyna + 5-FU n = 181
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Skorygowany wskaźnik hazardu (95% CI) * wartość p	0,70 (0,55– 0,89) 0,0042	
Mediana przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik hazardu (95% CI) ** wartość p	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI) ***p	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) *** wartość p	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące) (95% CI) Wskaźnik hazardu (95% CI) ** wartość p	n=128 15,7 (13,4– 24,6)	n=106 11,7 (10,2– 17,4)
	0,72 (0,52– 0,99) 0,0457	

Wskaźnik hazardu poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetakselu + cisplatyna + 5-FU

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

**Test logarytmiczny rang

***Test chi kwadrat

Parametry dotyczące jakości życia

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

Parametry dotyczące korzyści klinicznych

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

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach

stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/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 pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamienne dłuższe (test logarytmiczny rang, 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 (wskaźnik hazardu [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, wskaźnik hazardu wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; test logarytmiczny rang p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255	Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246
Mediana ogólnego przeżycia (miesiące) (95% CI)	70,6 (49,0-ND)	30,1 (20,9-51,5)
Wskaźnik hazardu: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	

Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3 – ND)	13,1 (10,6 – 20,2)
Wskaźnik hazardu: (95% CI) **wartość p	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***wartość p	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia ± chemioradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***wartość p	0,209	

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

*nieskorygowany test logarytmiczny rang

**nieskorygowany test logarytmiczny rang, bez korekty na wielokrotne porównania

***test chi-kwadrat, bez korekty na wielokrotne porównania

ND – nie dotyczy

CI – przedział ufności (ang. confidence interval, CI)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PR – odpowiedź częściowa (partial response)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano docetaksel w dawce 20–115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu 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-godzinym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 $\mu\text{g/ml}$, a wartość AUC - 4,6 godz. • $\mu\text{g/ml}$. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/godz./m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania, stosując docetaksel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butylowych 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 niezmienionego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Analizę populacyjną właściwości farmakokinetycznych docetakselu przeprowadzono w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć chorych nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne docetakselu.

Niewydolność 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 produktu leczniczego był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2).

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Dokсорubicyna

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

Kapecytabina

Badanie I fazy, w którym oceniano wpływ kapecytabiny na właściwości farmakokinetyczne docetakselu i wpływ docetakselu na właściwości farmakokinetyczne kapecytabiny, nie wykazało wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu (C_{max} i AUC) oraz wpływu docetakselu na właściwości farmakokinetyczne istotnego metabolitu kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorourydyny (ang. 5' -deoxy-5-fluorouridine, 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 właściwości farmakokinetyczne docetakselu, podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem.

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na właściwości farmakokinetyczne 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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z działaniem farmakologicznym docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka
2 lata

Fiolka po otwarciu

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

Produkt leczniczy po wprowadzeniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu do worka do infuzji zgodnie z zaleceniami, roztwór do infuzji z docetakselem zachowuje trwałość przez 24 godziny, pod warunkiem, że jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C (włączając godzinę trwania podawania przez wlew dożylny).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PCW, przez okres do 7 dni podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 mg/1 ml: fiolka 5 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy fluorotec plus i aluminiowym uszczelnieniem z pomarańczową nakładką typu flip-off, zawierająca 1 ml koncentratu.

- 80 mg/4 ml:* fiolka 5 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy fluorotec plus i aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu flip-off, zawierająca 4 ml koncentratu.
- 160 mg/8 ml:* fiolka 10 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy fluorotec plus i aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu flip-off, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Docetaxel Polpharma jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji – należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do infuzji

NIE stosować innych produktów leczniczych zawierających docetaksel, składających się z dwóch fiolek (koncentrat i rozpuszczalnik), razem z niniejszym produktem leczniczym Docetaxel Polpharma 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, składającym się tylko z 1 fiołki.

NIE stosować innych produktów leczniczych zawierających docetaksel, składających się z dwóch fiolek (koncentrat i rozpuszczalnik), razem z niniejszym produktem leczniczym Docetaxel Polpharma 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, składającym się tylko z 1 fiołki.

NIE stosować innych produktów leczniczych zawierających docetaksel, składających się z dwóch fiolek (koncentrat i rozpuszczalnik), razem z niniejszym produktem leczniczym Docetaxel Polpharma 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, składającym się tylko z 1 fiołki.

Docetaxel Polpharma koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

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

Przed zastosowaniem pozostawić żadaną liczbę pudełek produktu leczniczego Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, na 5 minut w temperaturze poniżej 25°C.

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu Docetaxel Polpharma koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Zaleca się stosować jak najmniejszą liczbę fiolek w celu zmniejszenia do minimum fizycznej ingerencji w roztwór. Odpowiednią ilość Docetaxel Polpharma koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce Docetaxel Polpharma wynosi 20 mg/ml.

Należy wstrzyknąć żadaną ilość produktu leczniczego Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, do worka lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml, zawierającego/zawierającej roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) lub chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do infuzji.

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

Worek z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym. Należy unikać nadmiernego wstrząsania worka.

Roztwór do infuzji w worku, przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, należy zużyć w ciągu 24 godzin od sporządzenia, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego lub w ciągu 7 dni, jeżeli jest przechowywany w temperaturze 2°– 8°C

Podobnie jak wszystkie produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego Docetaxel Polpharma należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO