CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Pharmaki Generics, 20 mg/0,5 ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z pojedynczą dawką zawiera 20 mg/0,5 ml docetakselu (bezwodnego).
Każda fiolka z pojedynczą dawką zawiera 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego).
Każda fiolka z pojedynczą dawką zawiera 10 mg/ml docetakselu (bezwodnego) po rekonstytucji w załączonym rozpuszczalniku.

Substancja pomocnicza:
Każda fiolka z pojedynczą dawką 20 mg koncentratu zawiera 50 mg etanolu bezwodnego.
Każda fiolka z pojedynczą dawką rozpuszczalnika zawiera 9,53% (m/m) etanolu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Koncentrat jest przezroczystym, oleistym roztworem o barwie żółtej.
Rozpuszczalnik jest przeźroczystym bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi
Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics 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 pierwotnego leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w połączeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentek, które nie otrzymywały poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednia chemioterapia powinna zawierać antracyklinę lub alkilujący produkt leczniczy.

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w skojarzeniu 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.

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanego leczenia cytostatycznego. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego
Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niepoddającym się leczeniu hormonalnemu.

Gruczolakorak żołądka
Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics 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
Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

W terapii raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, gdy 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 jeden dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

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

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

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

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca
U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30–60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii pochodnymi platyny, zalecana dawka to 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego
Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Gruczolakorak żołądka
Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. i podaje się ją w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m^2 pc. jako wlew trwający od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1 dobie), a następnie w kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m^2 pc., w postaci ciągłego wlewu trwającego 24 godziny przez 5 dni, rozpoczynając podawanie pierwszej dawki po zakończeniu wlewu cisplatyny.
Leczenie jest powtarzane co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

Rak głowy i szyi
Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 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/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii, następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324).
  W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN) (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia

chirurgicznego, próba zachowania narządu), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin; następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 1000 mg/m^2 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/mm^3.

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

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

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3 lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny, patrz odpowiednia charakterystyka 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 utrzymujący się w czasie następnego cyklu leczenia docetakselem z 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 któregokolwiek cyklu leczenia należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0–1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m^2 pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregokolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem
W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć

dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 a płytek do >100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4.).
Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Działanie toksyczne	**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 nad leczeniem SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zalecano stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 – 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

Specjalne grupy pacjentów

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

W pilotażowym 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 > wartości 1 x 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 występuje we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardła typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku
Z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Nie wolno stosować docetakselu u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.
Nie wolno stosować docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ze względu na brak danych (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 płuca 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 badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 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 (schemat TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych 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). Pacjentki otrzymujące schemat leczenia TAC powinny być ściśle monitorowane (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, dlatego też 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i [lub] AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i [lub] AspAT) > 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i [lub] AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

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

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

Kardiotoksyczność
U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność

serca. Miała ona umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem należy następnie oceniać 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 i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu stosowania docetakselu zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u mężczyzn i u kobiet (patrz punkt 4.6).

Etanol
Docetaxel Pharmaki Generics zawiera 100 mg etanolu bezwodnego na 1 ml koncentratu. Rozpuszczalnik zawiera 9,53% (m/m) etanolu bezwodnego. Może to być niekorzystne u pacjentów alkoholików. Zawartość alkoholu w tym produkcie leczniczym należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Reakcje żołądka i jelit
Wczesne objawy, takie jak: ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności ze strony żołądka i jelit i dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca.

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4 lub powyżej
Współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej, leczonych schematem TAC, nie został całkowicie określony w trakcie analizy pośredniej wyników badania (patrz punkt 5.1).

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie produktów leczniczych, 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 produktami leczniczymi 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 karboplatyną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny 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.

Docetaksel należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki będące silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. inhibitory proteazy, takie jak rytonawir, pochodne azolowe o działaniu przeciwgrzybiczym, takie jak ketokonazol lub itrakonazol). Badania kliniczne określające interakcje przeprowadzone z udziałem pacjentów otrzymujących ketokonazol i docetaksel wykazały, że klirens docetakselu był zmniejszony o połowę poprzez wpływ ketokonazolu a prawdopodobnie dzieje się tak z powodu głównej (jedynej) drogi metabolizmu docetakselu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Zmniejszona tolerancja na docetaksel może wystąpić nawet w trakcie stosowania mniejszych dawek.

Zawartość etanolu w tym produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Zawartość etanolu w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii;
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną;
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną;
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem;
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną;
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem);
- 1276 pacjentów (744 w 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 docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem);
- 174 pacjentów i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3. = G3; stopień 3.—4. = G3/4; stopień 4. = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000

do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

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

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

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

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i 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).

Docetaksel 100 mg/m² pc. w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**	**Niezbyt często występujące 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	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%); zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie 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: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie: 1,4%)	Bóle stawów	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%); astenia (ciężka: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia (ciężki: 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%)	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią 3/4 stopnia.

Zaburzenia układu nerwowego
U 35,3% pacjentów po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 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 prowadzącej do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 pc., a mediana czasu do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosiła 16,4 tygodnia (zakres od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (mediana dawki skumulowanej: 818,9 mg/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.); jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Docetaxel 75 mg/m^2 pc. w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące 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	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
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 (ciężka:12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**	**Niezbyt często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	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: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 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%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**	**Niezbyt często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%); trombocytopenia (G4: 0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%); wymioty (G3/4: 7,6%); biegunka (G3/4: 6,4%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Docetaksel 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje neutropenię związaną ze stosowaniem antybiotyków) lub neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk chłonny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

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

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

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)

Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (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%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,3%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%); zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	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 (niezbyt ciężkie)	Wysypka ze złuszczaniem się (G3/4: 0,3%)

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

Leczenie uzupełniające docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805) – dane zbiorcze:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**	**Niezbyt często występujące 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	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); neuropatia czuciowa (G3/4: < 0,1%)	Neuropatia ruchowa (G3/4: 0%);	Omdlenie (G3/4: 0%);neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%);	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca(G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: < 0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4; NA)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4; 0,2%)	

NA oznacza brak danych (not available).

Zaburzenia układu nerwowego
U 12 na 83 pacjentów z neuropatią czuciową występującą pod koniec chemioterapii, zaburzenia te utrzymywały się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia serca
Opisano również zastoinową niewydolność serca u 18 na 1276 pacjentów w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. W badaniu dotyczącym terapii pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316), w każdym ramieniu badania jeden leczony pacjent zmarł z powodu niewydolności serca.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
U 25 na 736 pacjentów z łysieniem na końcu chemioterapii, odnotowano łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
U 140 na 251 pacjentek z brakiem miesiączki na końcu chemioterapii stwierdzono, że stan ten utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
W badaniu TAX 316 u 18 na 112 pacjentów z obrzękiem obwodowym na końcu chemioterapii stwierdzono, że obrzęk obwodowy utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Natomiast w badaniu GEICAM 9805 stwierdzono, że obrzęk limfatyczny utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 na 5 pacjentów z obrzękiem limfatycznym na końcu chemioterapii.

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne
W badaniu GEICAM 9805 u 1 na 532 (0,2%) pacjentów 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 pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

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

Powikłania związane z neutropenią u pacjentów 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 (4. stopnia)	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 (3.–4. stopnia)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w gruczolakoraku żołądka:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią; zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); 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%); złuszczanie 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%)	

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% cyklów). 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).

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (w raku głowy i szyi):

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

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

Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; 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 żylne (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; złuszczanie 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 często występujące działania niepożądane**	**Często występujące działania niepożądane**	**Niezbyt często występujące działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4); trombocytopenia (G3/4:4,0%); neutropenia z gorączką		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia czuciowa (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 żylne
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; złuszczanie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Opisano bardzo rzadkie przypadki ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi i (lub) radioterapią.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane 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 czasami zakończone zgonem.

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

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek a także nadmierne łzawienie 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 występował skórny toczeń rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie twardziny zwykle poprzedzane przez obwodowy obrzęk limfatyczny.

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 razie 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, obwodowe działanie neurotoksyczne 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: taksany, kod ATC: L01CD 02

Dane niekliniczne

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa poprzez pobudzanie 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.

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

Dane kliniczne

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego badania z randomizacją, bez ślepej próby, potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem 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, $\geq$4), 1491 pacjentek przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC) albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc, po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w

postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem), podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii 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.

W trakcie badania prowadzono analizę pośrednią po zakończeniu okresu leczenia, którego mediana wynosiła do 55 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 5 lat obserwacji było mniejsze wśród pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (25% w porównaniu z 32%), tj. bezwzględna różnica ryzyka wynosiła 7% (p = 0,001). Całkowite przeżycie w 5-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (87% w porównaniu z 81%), tj. bezwzględna różnica zgonu wynosiła 6% (p = 0,008). Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC analizowano zgodnie z prospektywnie określonymi głównymi czynnikami ryzyka:

		Przeżycie bezobjawowe			**Przeżycie całkowite**		
Podgrupa pacjentek	**Liczba pacjentek**	**Współcz. ryzyka***	**95%CI**	**P =**	**Współcz. ryzyka***	**95%CI**	**P =**
Liczba węzłów zajętych							
całkowita	745	0,72	0,59 – 0,88	0,001	0,70	0,53 – 0,91	0,008
1–3	467	0,61	0,46 – 0,82	0,0009	0,45	0,29 – 0,70	0,0002
≥4	278	0,83	0,63 – 1,08	0,17	0,94	0,66 – 1,33	0,72

*****współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym przeżyciem bezobjawowym oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC.
CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

Nie wykazano w analizie pośredniej korzystnego działania leczenia według schematu TAC u pacjentek z 4 i więcej zajętymi węzłami chłonnymi (37% populacji). Działanie lecznicze jest słabsze niż u pacjentek z 1–3 zajętych węzłów chłonnych. Na tym etapie analizy nie został całkowicie określony zakres stosunku ryzyka do korzyści u pacjentek z 4 i więcej zajętymi węzłami chłonnymi.

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego 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/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentek w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 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 [ER] i progesteronowych [PR] i [lub] wysoki stopień złośliwości histologicznej/jądrowej guza (stopień 2. do 3.) i [lub] wiek pacjentów < 35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie, w 6 cyklach. Docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu, co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią 4. stopnia zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjentki w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywały 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 znamiennie 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 (ang. overall survival – OS) było także dłuższe w ramieniu TAC, u pacjentek leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 – 1,26, p = 0,29). Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami.
Podgrupy pacjentek leczonych schematem TAC przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (patrz tabela poniżej):

Analizy w podgrupach – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentek	**Liczba pacjentek w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**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

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

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

	TAC	**FAC**	**Współczynnik ryzyka (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. progesterone receptor)
[a]guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

Docetaksel w monoterapii
Przeprowadzono dwa porównawcze badania III fazy z randomizacją z udziałem pacjentek z rakiem piersi z przerzutami: 326 pacjentek po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392 pacjentek po niepowodzeniu leczenia antracykliną. W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie.

W grupie pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną (podawaną w dawce 75 mg/m^2 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), a nie wpływał na ogólny czas przeżycia (docetaksel – 15 miesięcy, doksorubicyna – 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel – 27 tygodni, doksorubicyna – 23 tygodnie, p = 0,54). Przerwano leczenie u trzech pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) z powodu kardiotoksyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe 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. Całkowita liczba 449 pacjentek została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie.

Nie stwierdzono wpływu na główny punkt końcowy, ani na ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p = 0,10), ale docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p < 0,01) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p = 0,03).

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

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną
Przeprowadzono jedno duże badanie III fazy z randomizacją, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z rakiem z przerzutami, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana/AT), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna/AC). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach przez 1 dzień 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 znamiennie 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 kardiotoksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenia całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) ≥ 20% (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenia całkowitej wartości LVEF ≥ 30% (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoksyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (jeden z powodu wstrząsu septycznego i 3 z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (ang. European Organization for Reseach into the Tratment 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/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentek otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność niezależnie od tego, czy pacjentki otrzymywały wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako

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

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

CI = przedział ufności (ang. confidence interval)
TTP = czas do wystąpienia progresji (time to progression): „nw" wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.
[1]Populacja pełnej analizy (według zamiaru leczenia, ang. intent-to-treat)
[2]Oszacowana mediana przeżycia

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną
Przeprowadzono wieloośrodkowe 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnej 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 znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. best supportive care – BSC). Odsetek przeżycia 1 roku był także znacząco większy wśród pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%).
Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych nieopioidowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2

pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC.
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wśród ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią
W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml x min.) podawaną przez 30 – 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbinę (V) w dawce 25 mg/m^2 pc. podawaną przez 6 – 10 minut w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie (VCis).

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

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

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólne oszacowanie jakości życia (ang. quality of life – QoL) i w skali Euro QoL-5D, ocenę objawów klinicznych w skali oceny objawów raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky performance status). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych w zakresie punktów końcowych.

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

Rak gruczołu krokowego
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy.
Ogółem 1006 pacjentów z KPS > 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- Docetaksel 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie, przez 10 cykli.
- Docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- Mitoksantron 12 mg/m^2 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 znamiennie 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	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana przeżycia (miesiące)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Współczynnik ryzyka	0,761	0,912	-
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	-
wartość p†*	0,0094	0,3624	-
Liczba pacjentów	291	282	300
Wskaźnik odpowiedzi PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
wartość p*	0,0005	< 0,0001	-
Liczba pacjentów	153	154	157
Wskaźnik odpowiedzi bólowej (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,4)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
wartość p*	0,0107	0.0798	-
Liczba pacjentów	141	134	137
Wskaźnik odpowiedzi ze strony guza (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

†Stratyfikowany test logarytmiczny rang
*Próg istotności statystycznej = 0,0175
**PSA: swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen)

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.

Gruczolakorak żołądka
Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii raka z przerzutami. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression – TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF.

Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,473 (1,189 – 1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38 – 10.58) 18,4	8,6 (7,16 – 9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Test logarytmiczny rang bez stratyfikacji

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

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 wieloośrodkowym 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 docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach

medycznych przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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/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 jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk – cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie albo inny odpowiedni antybiotyk dwa razy na dobę przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znamiennie 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 znamiennie 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)
	0,70 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Mediana przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7 – 24,0)	14,5 (11,6 – 18,7)
	0,72 (0,56 – 0,93) 0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI)	67,8 (60,4 – 74,6)	53,6 (46,0 – 61,0)
*** wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
*** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4 – 24,6)	n=106 11,7 (10,2 – 17,4)

	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + 5-FU
*Model Coxa (z uwzględnieniem poprawek na lokalizację guza pierwotnego, stadia kliniczne T i N oraz PSWHO)
**Test 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 pomiaru, czy mowa pacjenta jest zrozumiała, czy może jeść w miejscu publicznym oraz czy może stosować zwykłą dietę.
Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamiennie 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 wieloośrodkowym badaniu III fazy z randomizacją, bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 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 profilaktycznie antybiotyki. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall

survival – OS) było znamiennie większe (test logarytmów 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 (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio – HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval – CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival – PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; test logarytmów 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)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3 – ND)	13,1 (10,6 – 20,2)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) **wartość p	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***wartość p	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia ± chemioradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***wartość p	0,209	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl
*nieskorygowany test logarytmów rang
**nieskorygowany test logarytmów rang, bez korekty na wielokrotne porównania
***test chi kwadrat, bez korekty na wielokrotne porównania
ND – nie dotyczy

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy w dawce 20–115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Po podaniu dawki 100 mg/m^2 pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC –4,6 µg x godz. /ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/godz./m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

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

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

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne podawanych produktów leczniczych.

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

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

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

U 42 pacjentów badano wpływ prednizonu na właściwości farmakokinetyczne docetakselu podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem. 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 oraz *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 aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat:
Kwas cytrynowy bezwodny
Etanol bezwodny
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:
Etanol bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka przygotowana do sprzedaży:
2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy po rekonstytucji (roztwór wstępny) należy zużyć niezwłocznie. Stabilność fizyczna i chemiczna produktu leczniczego po rozcieńczeniu (roztwór wstępny) utrzymuje się przez 8 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (2°C–8°C), chroniony przed dostępem światła albo w temperaturze 25°C, w normalnych warunkach oświetlenia.
Za inny czas przechowywania i inne warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Stabilność fizyczna i chemiczna produktu leczniczego po rozcieńczeniu w 5% glukozie i 0,9% chlorku sodowym (roztwór do infuzji) utrzymuje się przez 4 godziny, jeśli przechowywany jest w temperaturze 25°C i w normalnych warunkach oświetlenia albo przez 4 godziny w temperaturze 5°C ±3°C, chroniony przed dostępem światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia stabilność produktu leczniczego po rozcieńczeniu w 5% glukozie utrzymuje się przez 4 godziny w temperaturze 25°C i w normalnych warunkach oświetlenia.
Za inny czas przechowywania i inne warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

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 rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics jest zapakowane w opakowanie z polistyrenu termokurczliwe, zawierające 2 fiolki:

- fiolka z pojedynczą dawką produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics, koncentrat

- fiolka z pojedynczą dawką rozpuszczalnika do produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics, koncentrat.

Fiolki mogą być zapakowane w folię ochronną lub nie.

Docetaxel Pharmaki Generics 20 mg/0,5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka:
Fiolka o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z szarej gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off" W fiolce tej znajduje się 0,5 ml koncentratu zawierającego 20 mg docetakselu w bezwodnym kwasie cytrynowym, polisorbacie 80 i etanolu bezwodnym (objętość napełnienia: 25,2 mg/0,63 ml).

Fiolka z rozpuszczalnikiem:
Fiolka o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off".
Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml roztworu etanolu bezwodnego 9,53% w wodzie do wstrzykiwań (objętość napełnienia: 2,0 ml). Dodanie całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics 20 mg koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zapewnia uzyskanie stężenia roztworu wstępnego 10 mg/ml docetakselu.

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

Produkt leczniczy Docetaxel Pharmaki Generics jest lekiem przeciwnowotworowym i podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się używanie rękawiczek.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu z błonami śluzowymi koncentratu, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast umyć dużą ilością wody.

Objętość napełnienia

Docetaxel Pharmaki Generics 20 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka
Objętość napełnienia 25,2 mg/0,63 ml ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego, wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu produktu leczniczego w całej objętości fiolki dołączonego rozpuszczalnika do produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg na fiolkę.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

a) Przygotowanie roztworu wstępnego produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)
W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej.
Zachowując warunki aseptyki, używając odpowiedniej wielkości strzykawki z igłą, przechylając częściowo fiolkę, należy nabrać całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics.
Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics.
Po wyjęciu igły z fiolki uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 120 sekund. Nie wstrząsać.

Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 3 minuty w temperaturze pokojowej, a następnie sprawdzić, czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 3 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością polisorbatu 80 w składzie).
Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy zużyć go natychmiast po przygotowaniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji
Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu ze stosownej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając odpowiedniej wielkości strzykawki z igłą. Na przykład, aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu, należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.
Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do woreczka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu. W razie konieczności podania dawki większej niż 200 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml. Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem wahadłowym. Roztwór do infuzji produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej w normalnych warunkach oświetlenia.
Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory z widocznym osadem lub wytrąceniami należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaki Generics Ltd
5 Bourlet Close,
London
Wielka Brytania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU