

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg docetakselu.

Jedna fiolka 2 ml zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml).

Jedna fiolka 8 ml zawiera 80 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml).

Jedna fiolka 16 ml zawiera 160 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml).

Substancja pomocnicza: każda fiolka zawierająca jedną dawkę koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 27% (w/w) etanolu 96%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego; pH 3,0 – 4,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

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

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

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

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

Docetaxel-Ebewe w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.

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

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka

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

W przypadku 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 infuzją produktu Docetaxel-Ebewe (patrz punkt 4.4).

Docetaxel-Ebewe podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie. Patrz punkt 6.6, w którym podano dalsze szczegóły dotyczące przygotowania roztworu do infuzji.

Należy zachować ostrożność podczas podawania infuzji, aby uniknąć wynaczynienia.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (patrz także „Dostosowanie dawki w trakcie leczenia”).

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w monoterapii wynosi 100 mg/m² pc.. W leczeniu

pierwszego rzutu produkt Docetaxel-Ebewe w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

Zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w połączeniu z trastuzumabem wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, przy czym trastuzumab podawany jest co tydzień. W badaniu głównym pierwsza infuzja docetakselu była podawana następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu infuzji trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, po czym następuje 1 tydzień przerwy. Obliczenie dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to Docetaxel-Ebewe w dawce 75 mg/m² pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii produktami platyny zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w monoterapii wynosi 75 mg/m² pc.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczołakorak żołądka

Zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe wynosi 75 mg/m² pc., w godzinnej infuzji. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w infuzji trwającej od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). Następnie przez 5 dni podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc. w postaci ciągłej infuzji trwającej 24 godziny. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu infuzji cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację lekami przeciwwymiotnymi i muszą 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

Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne, jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie przed i po podaniu cisplatyny. Można profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 w ramieniu docetakselu otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

• Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

W leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w infuzji trwającej 1 godzinę, a następnie przez 1 godzinę podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie przez pięć dni podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłej infuzji, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę. 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 (guz nienadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w infuzji trwającej

1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji trwającej od 30 minut do 3 godzin. Następnie od 1. do 4. doby podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłej infuzji, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Modyfikacje dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

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

Leczenie uzupełniające w raku piersi

W badaniu głównym pacjentom otrzymującym leczenie uzupełniające w raku piersi, u których wystąpiła neutropenia powikłana (w tym przedłużająca się neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie), zalecane było profilaktyczne podawanie G-CSF (np. od dnia 4. do 11.) we wszystkich kolejnych cyklach. Pacjenci, u których utrzymywała się ta reakcja, dalej otrzymywali G-CSF, a dawkę docetakselu zmniejszono do 60 mg/m² pc.

W praktyce klinicznej neutropenia może pojawić się wcześniej. Dlatego należy rozważyć podanie G-CSF, które jest obecnie zalecane pacjentom z ryzykiem neutropenii. U pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4., dawkę leku należy zmniejszyć do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę produktu Docetaxel-Ebewe 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\ 000$ komórek/mm³ lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, lub u pacjentów z ciężką toksycznością niehematologiczną, w kolejnych cyklach dawkę należy zmniejszyć do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny, patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny.
 - U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności utrzymujący się w czasie następnego cyklu leczenia produktem Docetaxel-Ebewe i kapecytabiną, leczenie należy opóźnić do momentu powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować pełną dawką początkową.
 - U pacjentów, u których podczas któregośkolwiek cyklu leczenia ponownie wystąpił 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, leczenie należy opóźnić do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie produktem Docetaxel-Ebewe w dawce 55 mg/m² pc.
 - W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, podawanie produktu Docetaxel-Ebewe należy przerwać.
- Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

Jeśli mimo podawania G-CSF wystąpi neutropenia z gorączką, przedłużająca się neutropenia albo zakażenie z neutropenią, dawkę produktu Docetaxel-Ebewe należy zmniejszyć z 75 do 60 mg/m² pc. Jeśli wystąpią kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, dawkę produktu Docetaxel-Ebewe należy ponownie zmniejszyć z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, dawkę produktu Docetaxel-Ebewe należy zmniejszyć z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach pacjentom

nie należy podawać produktu Docetaxel-Ebewe do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/ mm^3 , a płytek $>100\,000$ komórek/ mm^3 . Leczenie należy zakończyć w razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy. (Patrz punkt 4.4).

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów otrzymujących produkt Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę produktu Docetaxel-Ebewe o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki produktu Docetaxel-Ebewe 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 produktu Docetaxel-Ebewe 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 produktu Docetaxel-Ebewe o 20%.

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

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

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których zwiększyła się aktywność aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) w surowicy powyżej

1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i aktywność 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 $>\text{GGN}$ 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 docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to ściśle wskazane.

W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT $>1,5 \times \text{GGN}$ z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej $>2,5 \times \text{GGN}$ oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny $>\text{GGN}$ stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów, a docetakselu nie należy podawać, chyba że jest to ściśle wskazane. Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Ten produkt leczniczy zawiera 27% obj. etanolu (alkoholu). Należy to brać pod uwagę podczas stosowania u chorych z grup dużego ryzyka, np. u pacjentów z chorobą wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek leczonych docetakselem.

Dzieci i młodzież

Docetaxel-Ebewe nie jest zalecany do stosowania u dzieci z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego 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 z substancji pomocniczych.

Produktu Docetaxel-Ebewe nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów <1500 komórek/mm³, oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Produktu Docetaxel-Ebewe nie wolno stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Produktu Docetaxel-Ebewe nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z produktem Docetaxel-Ebewe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po średnio (mediana) 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. Nie należy stosować kolejnego cyklu leczenia docetakselem, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm³ 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).

Gorączka neutropeniczna i zakażenie z neutropenią występowały rzadziej u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem (TCF), jeśli otrzymywali oni zapobiegawczo G-CSF. Pacjenci leczeni 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).

Reakcje nadwrażliwości

Należy starannie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej lub drugiej infuzji dożylniej. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia tętniczego 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 ciężkie niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli lub uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem skóry. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych, a następnie złuszczenia się, 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 i wodobrzusze.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5 x GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5 x GGN, zwiększa się ryzyko ciężkich 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 produktu Docetaxel-Ebewe wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) aktywnością AlAT i AspAT >3,5 x GGN oraz zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6 x GGN nie zaleca się zmniejszania dawki leku, a docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT >1,5 x GGN ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej >2,5 x GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny >GGN stanowiło 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. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

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

Inne

W trakcie leczenia i w ciągu co najmniej 3 miesięcy po zakończeniu stosowania docetakselu zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji, zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

Powikłana neutropenia

U pacjentów, u których wystąpiła powikłana neutropenia (przedłużająca się neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Białaczka

W grupie pacjentów leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) należy wykonywać kontrolne testy hematologiczne w związku z ryzykiem opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej.

Pacjenci z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku >70 lat.

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

Spośród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem 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 miało 65 lat lub więcej,

a 4 pacjentów 75 lat lub więcej. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi. Następujące zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) występowały o co najmniej 10% częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w podeszłym wieku, leczonych schematem TCF.

Specjalne ostrzeżenie

Ten produkt leczniczy zawiera 27% obj. etanolu (alkoholu), tzn. 160 mg (średnia dawka) zawiera 4100 mg alkoholu, co odpowiada mniej niż 100 ml piwa.

Ta ilość jest szkodliwa dla pacjentów z alkoholizmem. Należy ją brać pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, u dzieci i chorych z grup dużego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub innymi chorobami obejmującymi ośrodkowy układ nerwowy (np. padaczką).

Ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych leków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują, hamują lub są metabolizowane przy udziale izoenzymu 3A cytochromu P450, (i w ten sposób mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, terfenadyna, ketokonazol, erytromycyna i troleandomycyna. Dlatego podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi należy zachować szczególną ostrożność z uwagi na możliwość wystąpienia istotnych interakcji.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (>95%). Nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących interakcji docetakselu z innymi lekami w warunkach *in vivo*. Z badań *in vitro* wynika, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Także deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę tych leków. Z ograniczonych danych z pojedynczego niekontrolowanego badania wynika możliwość występowania interakcji między docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny po równoczesnym podawaniu z docetakselem był około 50% większy w porównaniu z wartościami opisanymi dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

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

Docetaksel należy podawać ostrożnie pacjentom przyjmującym równocześnie leki o silnym działaniu hamującym izoenzym CYP3A4 (np. inhibitory proteazy, takie jak rytonawir, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, takie jak ketokonazol lub itraconazol). Badanie interakcji lekowych przeprowadzone z udziałem pacjentów przyjmujących ketokonazol i docetaksel wykazało, że ketokonazol zmniejszał klirens docetakselu o połowę, prawdopodobnie z powodu głównej (jednej) drogi metabolizmu docetakselu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Może wystąpić pogorszenie tolerancji na docetaksel, nawet w małych dawkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że u królików i szczurów docetaksel działa toksycznie na zarodki i płody oraz zmniejsza płodność szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet w ciąży może

spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego docetakselu nie wolno stosować w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę. Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u dziecka należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy zawiera 27% obj. etanolu (alkoholu), tzn. 160 mg (średnia dawka) zawiera 4100 mg alkoholu, co odpowiada mniej niż 100 ml piwa.

Ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów, którzy otrzymali 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).
- 744 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Te reakcje 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). Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu w monoterapii były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów po średnio (mediana) 7 dniach i medianą czasu trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącą 7 dni), niedokrwistość, łysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe podczas jednoczesnego podawania z innymi chemioterapeutykami.

Przedstawiono zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni), które w trakcie terapii skojarzonej z trastuzumabem wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów. Zwiększyła się częstość 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 ($\geq 5\%$), odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny). Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu 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 jako parestezje, dysestezje lub ból, włącznie z odczuciem pieczenia. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie jako osłabienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, w tym miejscowymi wykwitami skórnymi, głównie na stopach i rękach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy), jak również na ramionach, twarzy lub klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu infuzji z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy, takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem się skóry, 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 infuzji dożylną miały zazwyczaj łagodne nasilenie i występowały jako przebarwienie, zapalenie, zaczerwienienie lub wysuszenie skóry, zapalenie żyły lub wynaczynienie w miejscu podania i obrzęk żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia, jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i zwiększenie masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumulują się (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu infuzji 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 tętniczym i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką/rumieniem (patrz punkt 4.4).

Docetaksel 100 mg/m² pc. w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane $\geq 10\%$ pacjentów	Częste działania niepożądane $\geq 1\%$ do $<10\%$ pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane $\geq 0,1$ do $<1\%$ pacjentów
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 serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); Niedokrwistość (G3/4: 8,9%); Gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); Neuropatia ruchowa (G3/4: 4%); Zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07%)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężka: 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%)	Zaparcie (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 metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7% przypadków)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie; krwotok	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%); Astenia (ciężka: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania infuzji; Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego (ciężki: 0,4%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią stopnia 3/4.

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: jeden przypadek nieodwracalnego łysienia po zakończeniu badania. W 73% odczynu skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

Docetaksel 75 mg/m² pc. w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); Niedokrwistość (G3/4: 10,8%); Trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%);	Zaparcie

	Wymioty (G3/4: 0,8%); Biegunka (G3/4: 1,7%)	
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 metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); Ból	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane ≥0,1% do <1% pacjentów
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%)
Zaburzenia serca		Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); Niedokrwistość (G3/4: 9,4%); Gorączka neutropeniczna; Trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); Biegunka (G3/4: 6,2%); Wymioty (G3/4: 5%); Zaparcie		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Zmiany w obrębie		

	paznokci (ciężkie: 0,4%); Odczyny skórne (bez ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężka: 8,1%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); Ból	Reakcja w miejscu podania infuzji	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane ≥0,1% do <1% pacjentów
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%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); Niedokrwistość (G3/4: 6,9%); Trombocytopenia (G4: 0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
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%)	Zaparcie	
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 metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (ciężkie: 9,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); Gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania infuzji; Ból	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); Gorączka neutropeniczna (w tym neutropenia związana z gorączką i stosowaniem antybiotyków) lub neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje; Ból głowy; Zaburzenia smaku; Niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia; Zapalenie spojówek	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa; Ból gardła i krtani; Zapalenie nosogardzieli; Duszność; Kaszel; Wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności; Biegunka; Wymioty; Zaparcie; Zapalenie jamy ustnej; Niestrawność; Ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki	Łysienie;	

podskórnej	Rumień; Wysypka; Zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni; Bóle stawów, Bóle kończyn, Bóle kości, Bóle pleców	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk chłonny	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia; Obrzęki obwodowe; Gorączka; Zmęczenie; Zapalenie błon śluzowych; Ból; Objawy grypopodobne; Bóle w klatce piersiowej; Dreszcze	Letarg
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	

Zaburzenia serca:

Zgłaszano objawy 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 była zwiększona u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii (neutropenia stopnia 3/4 – 32% w porównaniu z 22%, wg kryteriów NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę, że dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z uwagi na fakt, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. powodował neutropenię u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetaksem zaobserwowano więcej przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetaksem (23% w porównaniu z 17%).

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (9%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
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%);	Ból nadbrzusza; Suchość w jamie ustnej

	Biegunka (G3/4: 14%); Nudności (G3/4: 6%); Wymioty (G3/4: 4%); Zaparcie (G3/4: 1%); Ból brzucha (G3/4: 2%); Niestrawność	
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 metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 1%); Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%);
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybica jamy ustnej (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

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów
Zaburzenia serca		Oslabienie czynności lewej komory serca (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); Niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%); Zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia 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 (bez ciężkich przypadków)	Wysypka ze złuszczeniem się (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); Bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)	
Zakażenia i zarażenia	Zakażenia (G3/4: 3,3%)	

pasożytnicze		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane ≥0,1% do <1% pacjentów
Badania diagnostyczne	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,3%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,1%); Zastoinowa niewydolność serca	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 4,3%); Neutropenia (G3/4: 65,5%); Trombocytopenia (G3/4: 2,0%); Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0, 7%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%); Zaburzenia korowe (G3/4: 0,3%); Zaburzenia mózdkowe (G3/4: 0,1%)	Omdlenie (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zaburzenia łzawienia (G3/4: 0,1%); Zapalenie spojówek (G3/4: 0,3%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,1%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,1%); Wymioty (G3/4: 4,3%); Biegunka (G3/4: 3,2%); Zaparcie (G3/4: 0,4%)	Ból brzucha (G3/4: 0,5%)	Zapalenie jelita grubego/jelita cienkiego/perforacja jelita grubego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; Działanie toksyczne na skórę (G3/4: 0,7%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,8%); Bóle stawów (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 2,2%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,2%); Zakażenie w przebiegu neutropenii. Nie odnotowano zgonów z powodu zakażeń.		
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń (G3/4: 0,9%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%)	Zapalenie żył (G3/4: 0%); Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 11%); Gorączka (G3/4: 1,2%); Obrzęk obwodowy (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,1%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki		

Zaburzenia serca

Opisano również zastoinową niewydolność serca (2,3% po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 70 miesięcy). W każdym ramieniu badania jeden leczony pacjent zmarł z powodu niewydolności serca.

Zaburzenia układu nerwowego

U 9 z 73 pacjentów z neuropatią czuciową występującą pod koniec chemioterapii zaburzenia te utrzymywały się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 55 miesięcy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

U 22 z 687 pacjentów z łysieniem na końcu chemioterapii łysienie utrzymywało się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 55 miesięcy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

U 18 z 112 pacjentów z obrzękiem obwodowym na końcu chemioterapii obrzęk obwodowy utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 55 miesięcy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

U 133 z 233 pacjentek z brakiem miesiączki na końcu chemioterapii, brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, którego mediana wynosiła 55 miesięcy.

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane ≥10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1% do <10% pacjentów
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocytopenia (G3/4: 8,8%); Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); Nudności (G3/4: 16%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); Wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcie (G3/4: 1,0 %); Ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); Zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne przełykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka ze świądem (G3/4: 0,7%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); Złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 11,7%)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią; Zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); Gorączka (G3/4: 2,3%); Zatrzymanie płynów (ciężkie/zagrażające życiu: 1%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	

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% cyklu). 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 wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane >10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1 do <10% pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane ≥0,1% do <1% pacjentów
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu serca (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 nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia 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%)	Zaparcie; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); Ból brzucha; Niestrawność; Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; Suchość skóry; Złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)		
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 naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); Gorączka (G3/4: 0,6%); Zatrzymanie płynów; Obrzęk		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)	

Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane >10% pacjentów	Częste działania niepożądane ≥1 do <10% pacjentów	Niezbyt częste działania niepożądane ≥0,1% do <1% pacjentów
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
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 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 żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); Wymioty (G3/4: 8,4%); Biegunka (G3/4: 6,8%); Zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); Zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); Ból brzucha (G3/4: 1,2%); Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); Wysypka ze świądem	Suchość skóry; Złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
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 naczyniowe			Zaburzenia żylne
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%)		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas infuzji produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu infuzji. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

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

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 zapalenia i niedrożności jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występował skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych mogą mieć wpływ inne czynniki towarzyszące. Opisywano występowanie zmian przypominających twardzinę, poprzedzonych obwodowym obrzękiem chłonnym, podczas stosowania docetakselu.

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

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

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania. Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania docetakselu. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku przedawkowania docetakselu należy jak najszybciej podać pacjentowi G-CSF. W razie konieczności należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD02

Dane niekliniczne

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

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

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

Dane kliniczne

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

Pacjenci z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetaksem pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+) 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej infuzji, a wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie ciprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. W trakcie badania prowadzono analizę po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 55 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 5 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (25% w porównaniu z 32%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 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 zmniejszona o 6% (p=0,008). Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC analizowano zgodnie z prospektywnie określonymi głównymi czynnikami ryzyka:

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie bez objawów			Przeżycie całkowite		
		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 bez objawów choroby oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC.

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

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

Dane z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii.

1060 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. stosowanej po podaniu fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów w ramieniu FAC) w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z dużym ryzykiem nawrotu choroby wg kryteriów z St. Gallen z 1998 roku (wielkość guza >2 cm i (lub) guz bez receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), i (lub) wysoki stopień zaawansowania histologicznego/ złośliwości (stopień 2. do 3.), i (lub) wiek pacjentów <35 lat). Oba schematy leczenia stosowano co 3 tygodnie w 6 cyklach. Docetaksel podawano w 1-godzinnej infuzji, a wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano dożylnie w pierwszym dniu co trzy tygodnie. U 230 losowo wybranych pacjentów w ramieniu TAC stosowano obowiązkowo pierwotną profilaktykę G-CSF. Częstość neutropenii 4. stopnia, gorączki neutropenicznej i neutropenii z zakażeniem zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z obu ramion badania, z dodatnimi receptorami dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią (zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w placówkach uczestniczących w badaniu) zastosowano u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 77 miesięcy. Wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu z ramieniem FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu z pacjentami leczonymi 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, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24% w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p=0,29). Jednak rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC poddano analizie zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (patrz tabela niżej):

Analizy podgrupy – leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych (analiza zgodna z zamiarem leczenia - ITT)

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Okres bez objawów choroby	
		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
Wielkość guza			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (w tym stopień nieokreślony)	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 wiąże się z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu choroby w porównaniu z FAC.

Niżej przedstawiono analizy podgrup badawczych dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby pacjentów spełniających kryteria wg St. Gallen z 2009 roku (populacja ITT):

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (95% CI)	Wartość p
Spełnia kryteria wobec wskazań dla 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;

ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

^a guz bez receptora ER/PR lub guz 3. stopnia histologicznego, lub wielkość guza >5 cm

Współczynnik ryzyka oszacowano stosując model proporcjonalnego ryzyka Coxa z grupą leczoną, jako czynnikiem.

Docetaksel w monoterapii

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

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi porównywano docetaksel z doksorubicyną (75 mg/m² pc. co 3 tygodnie). Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, p=0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, p=0,007), nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p=0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p=0,54). Przerwano leczenie u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

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

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

Docetaksel wydłużał średni czas (mediana) do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p <0,01) i średni czas (mediana) przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p=0,03) bez wpływu na główny punkt końcowy - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p=0,10)-.

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

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną

Przeprowadzono jedno duże, randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą z przerzutami, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W obu grupach stosowano leczenie w 1. dniu co 3 tygodnie.

Czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP) był znacząco dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, p=0,0138. Mediana TTP wynosiła 37,3 tygodnia (95% CI: 33,4 - 42,1) w grupie badanej oraz 31,9 tygodnia (95% CI: 27,4 - 36,0) w grupie kontrolnej. Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) był znacznie większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, p=0,009 i wynosił 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) w grupie badanej oraz 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) w grupie kontrolnej.

W wyżej omawianym badaniu stwierdzano większą częstość następujących działań niepożądanych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej: 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 ciężkiej kardiotoxyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoxyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca). W obu grupach jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez trastuzumabu; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

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

¹Pełna analiza (*intent-to-treat*)

²Oszacowane średnie przeżycie

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy u pacjentów uprzednio leczonych oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był znacznie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care – BSC). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p<0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p <0,01), innych leków związanych z chorobą (p=0,06) oraz stosowanie radioterapii (p <0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV, ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status – KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnej infuzji dożylniej, po której następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min. co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnej infuzji dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml·min.), podawaną przez 30 - 60 min. co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min. w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia, powtarzanego co 4 tygodnie.

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	Współczynnik ryzyka: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 5,4% [95% CI: - 1,1; 12,0]
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	Różnice w leczeniu: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediana czasu do wystąpienia progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Z korektą na wielokrotne porównania i dostosowane do czynników stratyfikacyjnych w obrębie ocenianej grupy pacjentów (stadium choroby oraz obszar leczenia).

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

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

Rak gruczołu krokowego

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

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

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

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

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

[†]Stratyfikowany log-rank test

*Próg istotności statystycznej = 0,0175

**PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego

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

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

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii nowotworów z przerzutami. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS >70 było leczonych albo docetaksem (T) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracyłem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracyłem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p=0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p=0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n=221	CF n=224
Mediana TTP (miesiące) (95% przedział ufności)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)

Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności) wartość p *	1,473 (1,189 - 1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% przedział ufności)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%) Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności) wartość p *	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
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.

Aktualizację 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 (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłej infuzji trwającej 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie przez cztery cykle pacjentom, u których po dwóch cyklach występowała co najmniej mała odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$). Na zakończenie chemioterapii, po przerwie w leczeniu wynoszącej minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). 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 mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po przerwie, wynoszącej 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 przyspieszonych/hiperfrakcjonowanych schematów napromieniania (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, cyprofloksacyne w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia każdego cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znamienne dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, $p=0,0042$ (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamienne większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% ($p=0,0128$). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

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

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

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

**Test logarytmów rang

***Test chi kwadrat

Parametry 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 ($p=0,01$; w 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 określenia: czy mowa pacjenta jest zrozumiała, czy pacjent może jeść w miejscu publicznym oraz czy może stosować zwykłą dietę. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN określano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłej infuzji dożylniej w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłej infuzji dożylniej w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano trzykrotnie co trzy tygodnie. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatinę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, w infuzji dożylniej trwającej 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 znamienne większe (test log-rank, p=0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka HR=0,70; 95% przedział ufności [CI] = 0,54 do 0,90), z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (PFS), wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p=0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli niżej:

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

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

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

*nieskorygowany test log-rank

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

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

ND - nie dotyczy

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc.

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

Wchłanianie

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 godz. • µg/ml.

Dystrybucja

Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min., 36 min. i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Docetaksel wiąże się w ponad 96% z białkami osocza.

Eliminacja

Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/godz./m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około

50%. U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania, stosując docetaksel znakowany węglem ^{14}C . Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 przez utlenianie tert-butylovych 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.

U niewielkiej liczby pacjentów ($n=23$), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i $\text{AspAT} \geq 1,5 \times \text{GGN}$ i fosfataza zasadowa $\geq 2,5 \times \text{GGN}$), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2). Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

Interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami

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 farmakokinetykę podawanych leków.

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

Z analizy działań niepożądanych na jądra, obserwowanych w badaniach toksyczności na gryzoniach wynika, że docetaksel może zaburzać płodność u mężczyzn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Makrogol 300
Polisorbat 80
Etanol (patrz punkt 4.4)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Opakowanie zamknięte fabrycznie:

Nieotwierane: 2 lata

Po pierwszym otwarciu: 28 dni w temperaturze 2°C - 8°C i w temperaturze pokojowej z ochroną lub bez ochrony przed światłem.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Roztwór do infuzji jest przesycony, dlatego z czasem może krystalizować lub może wytrącać się w nim osad. Roztwór do infuzji należy uważnie obejrzeć przed podaniem, czy nie zawiera osadu. Jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera osad, należy go usunąć.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu rozcieńczonego 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu (0,30 mg/ml i 0,74 mg/ml) do 4 godzin, przechowywanego w temperaturze od 2°C do 8°C z ochroną przed światłem i w temperaturze poniżej 25°C bez ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie zamknięte fabrycznie:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem, zabezpieczone aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku. Fiolki mogą być umieszczone w przezroczystych opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe).

Wielkości opakowań:

20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml; 1 fiołka, 5 fiolek lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór do infuzji jest przesycony, dlatego z czasem może krystalizować lub może wytrącać się w nim osad. Roztwór do infuzji sporządzony z koncentratu Docetaxel-Ebewe należy uważnie obejrzeć przed zastosowaniem, czy nie zawiera osadu. Jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera osad, należy go usunąć.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Kontrola przed użyciem

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel-Ebewe należy przed rozcieńczeniem obejrzeć, czy nie zawiera stałych cząstek lub odbarwień. Jeżeli roztwór nie jest klarowny lub zawiera osad, należy go usunąć.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Koncentrat musi być rozcieńczony przed użyciem.

Roztwory do infuzji należy sporządzić z użyciem 0,9% roztworu chlorku sodu albo 5% roztworu glukozy i podawać w infuzji dożylniej.

Jeśli fiolki koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel-Ebewe są przechowywane w lodówce, przed zastosowaniem należy wyjąć potrzebną ich ilość i pozostawić w temperaturze poniżej 25°C do czasu uzyskania przez roztwór temperatury pokojowej.

Wymaganą objętość można pobrać bezpośrednio z fiolki.

Do uzyskania dawki wymaganej dla danego pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki. Na podstawie wymaganej dawki dla danego pacjenta (wyrażonej w mg) należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość płynu zawierającego 10 mg docetakselu na 1 ml, z odpowiedniej liczby fiolek, z użyciem strzykawki z podziałką zakończonych igłą. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu wymaga pobrania 14 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.

Wymaganą objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel-Ebewe należy wprowadzić w jednym wstrzyknięciu do worka lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml, zawierającej 5% roztwór glukozy lub 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji.

Jeżeli wymagana jest dawka docetakselu większa od 200 mg, należy użyć większej objętości płynu do rozcieńczania tak, żeby nie przekroczyć stężenia docetakselu 0,74 mg/ml.

Wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji przez delikatne odwracanie i obracanie, unikając spienienia roztworu. Również podczas przygotowania roztworu i jego przenoszenia w celu podania pacjentowi należy unikać wstrząsania lub energicznego mieszania.

Przygotowany roztwór docetakselu do infuzji jest stabilny do 4 godzin i w tym czasie należy go użyć (okres ten obejmuje zarówno przechowywanie, jak i 1-godziną infuzję dożylną). Infuzję należy podawać w warunkach aseptycznych, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), przy normalnym oświetleniu.

Roztwór do infuzji sporządzony z koncentratu Docetaxel-Ebewe należy przed podaniem uważnie obejrzeć, czy nie zawiera osadu. Jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera osad, należy go usunąć. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Nie zaleca się kontaktu koncentratu Docetaxel-Ebewe z wyposażeniem lub urządzeniami z polichlorku winylu (PCW) z dodatkiem plastifikatorów, służącymi do przygotowania roztworu. W celu zmniejszenia do minimum ekspozycji pacjenta na plastifikator DEHP (ftalan di-(2-etyloheksylu), który może być uwolniony z worków lub zestawów do infuzji z polichlorku winylu, ostatecznie rozcieńczony roztwór do infuzji leku Docetaxel-Ebewe należy przechowywać w butelkach albo workach z tworzywa sztucznego (z polipropylenu albo poliolefiny) i podawać przez zestawy do infuzji pokryte polietylenem.

W celu zminimalizowania potencjalnego wytrącenia osadu w roztworze do infuzji, zaleca się stosowanie worków infuzyjnych. Nie zaleca się stosowania szklanych butelek.

pH i osmolalność roztworu po rozcieńczeniu

0,3 mg/ml w 5% roztworze glukozy: pH $\approx$ 3,6; 517 mOsm/kg
0,74 mg/ml w 0,9% roztworze NaCl: pH $\approx$ 3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

Wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z substancjami przeciwnowotworowymi:

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z substancjami cytotoksycznymi. Roztwory do wstrzykiwań powinien przygotowywać tylko odpowiednio przeszkolony personel w wyznaczonym do tego celu miejscu. Powierzchnię przeznaczoną do przygotowywania roztworów należy pokryć jednorazowymi ceratami z chłonnego papieru, pokrytymi z tyłu plastikową warstwą.

Personel musi być zaopatrzony w rękawice ochronne, maski, ubrania ochronne. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki w celu uniknięcia przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli dojdzie do takiego kontaktu, skórę lub błony śluzowe należy natychmiast dokładnie przemyć mydłem i wodą. Gdyby doszło do przypadkowego skażenia oczu, należy je natychmiast dokładnie przepłukać wodą.

Należy stosować strzykawki i systemy z końcówkami typu Luer-lock. Zalecane jest stosowanie igieł z dużym przekrojem w celu zminimalizowania ciśnienia i ewentualnego tworzenia się aerozoli.

Tworzenie aerozoli można również zmniejszyć przez stosowanie igieł umożliwiających wyrównanie ciśnień.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy utylizować. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności podczas usuwania materiałów wykorzystywanych do przygotowania roztworu produktu Docetaxel-Ebewe. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub zanieczyszczone materiały należy umieścić w specjalnych workach na niebezpieczne odpady. Ostre przedmioty (igły, strzykawki, fiolki, itp.) należy umieścić w odpowiednich sztywnych pojemnikach. Personel zajmujący się gromadzeniem i usuwaniem odpadów powinien zostać poinformowany o związanym z tym ryzyku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub odpady należy utylizować zgodnie ze standardowymi procedurami dotyczącymi środków cytotoksycznych. Nadmiar roztworu należy wylać bezpośrednio do odpływu z dużą ilością wody.

Ten produkt leczniczy może być stosowany wielokrotnie, patrz punkt 6.3.

Niezgodności

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Sposób podawania

Docetaxel-Ebewe jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16652

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

12.04.2010

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