

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docefrez 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka jednorazowego użytku z proszkiem zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).
Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu.

Substancja pomocnicza: rozpuszczalnik zawiera 35,4% (m/m) etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym, lepkim i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

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

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

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

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruzołakorak żołądka

Docetaksel 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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka:

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

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

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

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/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 (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia).

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

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach pilotażowych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka

trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczołakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1 dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m^2 pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

Rak głowy i szyi

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Zalecana dawka leku docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)
W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne

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

Leczenie uzupełniające w raku piersi

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

W skojarzeniu z cisplatyną:

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

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną:

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

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

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

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Docefrez w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego docetaksel u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi,

niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Osoby w podeszłym wieku

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów $< 1\ 500$ komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest 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 docetakselem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi,

otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2). U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W pilotażowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego 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 konieczne jest stosowanie antykoncepcji zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety, a w przypadku mężczyzn również co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu stosowania leku.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Białaczka

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie określony w trakcie badania ze średnim okresem obserwacji (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów

w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła $\geq 10\%$ wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Etanol

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Kobiety w okresie rozrodczym / antykoncepcja:

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

W czasie leczenia zalecane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

W badaniach pozaklinicznych wykazano genotoksyczne działanie docetakselu, może on wpływać na męską płodność (patrz punkt 5.3).

Z tego względu mężczyźni leczeni docetaksem nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak również powinni przed leczeniem zasięgnąć informacji w sprawie możliwości przechowywania spermy.

Laktacja:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z dokсорubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną.
- 92 pacjentów leczonych docetaksem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetaksem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetaksem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

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

($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

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

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

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

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

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

DOCEFREZ 100 mg/m² pc. w monoterapii:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%) | Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna | Trombocytopenia (G4: 0,2%) | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%) | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%) | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%) | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%) | Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%) | Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%) | Bóle stawów | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); Ból | Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%) | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%) | |

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu ¾

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m² pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

DOCEFREZ 75 mg/m² pc. w monoterapii:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%) | Gorączka neutropeniczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków) |

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 7,8%) | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%) | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Brak łaknienia | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3: 0,4%) | Neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia serca | | Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków) | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Niedociśnienie |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|---|---|
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 5%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); biegunka (G3/4: 6,2%); wymioty (G3/4: 5%); zaparcia | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból | Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%) | G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%) |

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5,7%) | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%); trombocytopenia (G4:0,5%) | Gorączka neutropeniczna | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); neuropatia ruchowa (G3/4: 2%) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%) | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie (G3/4: 0,7%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 9,6%); wymioty (G3/4: 7,6%); biegunka (G3/4: 6,4%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%) | Zaparcia | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|--|--|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%) | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%) | Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności ALAT (1,3%) | G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%) |

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|--|------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsenna | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica | |
| Zaburzenia oka | Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek | |
| Zaburzenia serca | | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Obrzęk chłonny | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|---|-------------------------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni | Letarg |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie masy ciała | |

Zaburzenia serca:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Grzybica jamy ustnej (G3/4: < 1%) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%) | Trombocytopenia (G3/4: 3%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu | Odwodnienie (G3/4: 2%); |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%) | Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa |
| Zaburzenia oka | Zwiększone łzawienie | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból gardła i krtani (G3/4: 2%) | Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność | Ból nadbrzusza; suchość w ustach |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół dłoniowo-podeszwy (G3/4: 24%) łyśnienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%) | Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%) | Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%); |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%); | Letarg; ból |
| Badania diagnostyczne | | Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%) |

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

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|------------------------------|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,7%) | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4: 1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4: NA) | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|--|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 1,5%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%) | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%); | Omdlenie (G3/4: 0%) neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia oka | Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%) | Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%) | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%) | |
| Zaburzenia naczyniowe | Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%) | Niedociśnienie (G3/4: 0%); Zapalenie żył (G3/4: 0%) | Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Kaszel (G3/4: 0%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia(G3/4: 0,5%) | Ból brzucha (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: <0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%) | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Brak miesiączki (G3/4: NA) | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%) | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%) | |

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

U 140 z 251 pacjentek z brakiem miesiączki na końcu chemioterapii stwierdzono, że brak ten utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę I cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącą średnio 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

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

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

| | Bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (n=111) n (%) | Z pierwotną profilaktyką G-CSF (n=421) n (%) |
|--|--|---|
| Neutropenia (w stopniu 4.) | 104 (93.7) | 135 (32.1) |
| Gorączka neutropeniczna | 28 (25.2) | 23 (5.5) |
| Zakażenie z neutropenią | 14 (12.6) | 21 (5.0) |
| Zakażenie z neutropenią (w stopniu 3.-4.) | 2 (1.8) | 5 (1.2) |

DOCEFREZ 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w gruczolaku żołądka:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|---|-------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia z neutropenią zakażenia (G3/4: 11,7%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 11,7%) | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%) | Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%) |
| Zaburzenia oka | | Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%) | Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 4,0%) | Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%) | |

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|---|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 0,6%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%). | Zawroty głowy | |
| Zaburzenia oka | | Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Upośledzenie słuchu | |
| Zaburzenia serca | | Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%) | Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%) |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%) | Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 10,9%) | Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,6%) | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|---|------------------------------|--------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie masy ciała | |

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|---|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie (G3/4: 3,6%) | Zakażenie z neutropenią | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4%); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 12,0%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%) | Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia oka | | Zwiększone łzawienie | zapalenie spojówek |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%) | Niedokrwienie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Zaburzenia żylne |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%) | Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem | Suchość skóry; złuszczenie się skóry | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|------------------------------|--------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%) | | |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie masy ciała | | Zwiększenie masy ciała |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,4%) | |

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu:

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia ucha i błędnika:

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

Zaburzenia serca:

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe:

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD 02

Dane przedkliniczne

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

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

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

Dane kliniczne

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku 18-70 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 $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidu w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, po czym fluorouracyl w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamid w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. W trakcie badania prowadzono analizę ze średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 55 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 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 bezobjawowe | | | 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 bezobjawowym oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC.

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

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

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

1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów w ramieniu FAC) w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi bez przerzutów

do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby według kryteriów klasyfikacji St. Gallen 1998 (wielkość guza > 2 cm i (lub) guz bez receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) i (lub) wysoki stopień złośliwości histologicznej/ jądrowej guza (stopień 2. do 3.) i (lub) wiek pacjentów < 35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie w 6 cyklach. docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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

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

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

| Podgrupa pacjentów | Liczba pacjentów w grupie TAC | Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) | |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| | | Współczynnik ryzyka* | 95% CI |
| Ogółem | 539 | 0.68 | 0.49-0.93 |
| 1. kategoria wiekowa | | | |
| <50 lat | 260 | 0.67 | 0.43-1.05 |
| ≥50 lat | 279 | 0.67 | 0.43-1.05 |
| 2. kategoria wiekowa | | | |
| <35 lat | 42 | 0.31 | 0.11-0.89 |
| ≥35 lat | 497 | 0.73 | 0.52-1.01 |
| Status receptorów hormonalnych | | | |
| Negatywny | 195 | 0.7 | 0.45-1.1 |
| Pozytywny | 344 | 0.62 | 0.4-0.97 |
| Rozmiar guza | | | |
| ≤2 cm | 285 | 0.69 | 0.43-1.1 |
| >2 cm | 254 | 0.68 | 0.45-1.04 |
| Stopień złośliwości histologicznej | | | |
| Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany) | 64 | 0.79 | 0.24-2.6 |
| Stopień 2. | 216 | 0.77 | 0.46-1.3 |
| Stopień 3. | 259 | 0.59 | 0.39-0.9 |
| Status menopauzalny | | | |
| Przed menopauzą | 285 | 0.64 | 0.40-1 |
| Po menopauzie | 254 | 0.72 | 0.47-1.12 |

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

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

| | TAC | FAC | Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) | wartość p |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------------|-----------|
| Podgrupy | (n=539) | (n=521) | (95% CI) | |
| Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii ^a | | | | |
| Nie | 18/214 (8.4%) | 26/227 (11.5%) | 0.796 (0.434 - 1.459) | 0.4593 |
| Tak | 48/325 (14.8%) | 69/294 (23.5%) | 0.606 (0.42 - 0.877) | 0.0072 |

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy

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

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

Docetaksel w monoterapii

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

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, $p = 0,01$) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, $p = 0,007$). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, 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 kardiotoksyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

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

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie. Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; $p = 0,10$), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; $p < 0,01$) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; $p = 0,03$). Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23,0%).

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą przerzutową, którym podawano doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetakselem 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 obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

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

W wyżej omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (odpowiednio 90% i 68,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 33,3% i 10%), zakażenia (odpowiednio 8% i 2,4%), biegunka (odpowiednio 7,5% i 1,4%), astenia (odpowiednio 8,5% i 2,4%) i ból (odpowiednio 2,8% i 0%). Z drugiej strony, w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną stwierdzano częstsze występowanie ciężkiej niedokrwistości (odpowiednio 15,8% i 8,5%) oraz częste występowanie ciężkiej kardiotoxyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoxyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie 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 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 leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano losowo 255 pacjentek do leczenia docetakselem (w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną ($p = 0,0126$). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); $p = 0,0058$. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentek leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną ($p < 0,0001$). Średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamienne dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care - BSC). Odsetek 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 niemorfynowych ($p < 0,01$), innych leków związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z 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 jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 - 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml»min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbinę (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie (VCis).

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

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

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

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

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

Rak gruczołu krokowego

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

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

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

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z 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:

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

[†]Stratyfikowany 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.

Gruczołakorak żołądka

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

Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

| Punkt końcowy | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|---|----------------------------------|----------------------|
| Mediana TTP (miesiące) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) *p | 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 | |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%) | 18,4 | 8,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) *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
CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

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

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

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

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie

trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię (RT) zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni. Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT).

Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy - 2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66 - 70 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych/hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. 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 w każdym 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% CI) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) *p | 0,70 (0,55-0,89) 0,0042 | |
| Mediana przeżycia (miesiące) (95% CI) | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) **p | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI) ***p | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| | 0,006 | |

| | | |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI) | n=128 15,7 (13,4-24,6) | n=106 11,7 (10,2-17,4) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) **p | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetakselu + cisplatyna

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

**Test logarytmów rang

***Test chi kwadrat

Parametry dotyczące jakości życia

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

Parametry dotyczące korzyści klinicznych

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

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu.

Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle.

Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamienne większe (test log-rank, $p = 0,0058$) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank $p = 0,004$. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

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

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

*nieskorygowany test log-rank

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

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

ND - nie dotyczy

CI - przedział ufności (ang. confidence interval)

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. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μ g/ml, a wartość AUC - 4,6 h• μ g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się z ponad 95% z białkami osocza.

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

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

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na 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 wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik:

etanol, bezwodny
polisorb 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

6.3 Okres ważności

Fiolka

24 miesiące

Roztwór wstępny

Roztwór wstępny zawiera 20 mg/ml docetakselu i należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

Roztwór wstępny wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), natomiast roztwór do infuzji należy podać w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór wstępny należy natychmiast użyć. Jeżeli nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada podający, jednak lek nie może być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, pod warunkiem że rozcieńczenie produktu leczniczego zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Docefrez 20 mg w proszku i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z proszkiem:

Fiolka o objętości 5 ml z przezroczystego szkła typu 1 z gumową zatyczką z szarego bromobutyłu i ze zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru ciemnozielonego.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

Fiolka o objętości 1 ml z przezroczystego szkła typu 1 z gumową zatyczką z szarego bromobutyłu i ze zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru ciemnogniatowego.

Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą pojedynczą dawkę 20 mg docetakselu w proszku (plus 22% objętości napełnienia: 24,4 mg), oraz
- jedną fiolkę zawierającą pojedynczą dawkę 1 ml rozpuszczalnika dla Docefrez

Nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu produktu w całej objętości fiolki dołączonego rozpuszczalnika do produktu, można pobrać z fiolki minimalną ilość roztworu wstępnego zawierającego 20 lub 80 mg/ml docetakselu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Docetaksel jest środkiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie cytotoksycznych - podczas przygotowywania roztworów docetakselu należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się stosowanie procedur antyseptycznych na wszystkich etapach czynności.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w proszku, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w proszku, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji z błoną śluzową, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody.

Przed użyciem należy wzrokowo sprawdzić zarówno roztwór wstępny jak i roztwór do infuzji. Należy odrzucić wszelkie roztwory z widocznymi osadami.

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

Docefrez w proszku i rozpuszczalnik do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przygotowanie roztworu wstępnego

Do otrzymania wymaganej dla pacjenta dawki może być potrzebnych więcej fiolek. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu może wymagać zużycia jednego opakowania 80 mg i trzech opakowań 20 mg. Wymaganą ilość fiolek Docefrez w proszku należy pozostawić przez 5 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15 °C do 25 °C).

Używając odpowiedniej strzykawki z igłą, należy pobrać całą zawartość właściwej fiolki rozpuszczalnika do Docefrez i wstrzyknąć do odpowiednich fiolek z proszkiem Docefrez.

Dobrze wstrząsnąć aż do całkowitego rozpuszczenia proszku (proszek rozpuści się maksymalnie w ciągu 90 sekund).

Roztwór wstępny zawierający w przybliżeniu 24 mg/ml docetakselu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

Przygotowanie roztworu do infuzji Po przygotowaniu roztworu wstępnego każda fiolka zawiera do pobrania w przybliżeniu 0,84 ml koncentratu, co odpowiada mniej więcej 20 mg docetakselu.

Używając strzykawek z igłą i ze skalą należy pobrać (z odpowiedniej ilości fiolek) objętość roztworu wstępnego (24,4 mg/ml docetakselu) odpowiadającą wymaganej dawce (w mg) dla danego pacjenta.

Wskazaną ilość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do woreczka lub butelki na płyn infuzyjny o pojemności 250 ml zawierających 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji.

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

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

Sposób podania

Roztwór do infuzji produktu docetaksel należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, aseptycznie, w jednogodzinym wlewie dożylnym, w temperaturze pokojowej i w normalnych warunkach oświetlenia.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/630/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 10 maj 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docefrez 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka jednorazowego użytku z proszkiem zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego).
Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu.

Substancja pomocnicza: rozpuszczalnik zawiera 35,4% (m/m) etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym, lepkim i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

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

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

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

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczołakorak żołądka

Docetaksel 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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka:

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

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

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

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/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 (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia).

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

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach pilotażowych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu

podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

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

Gruczołakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 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 (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do

czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne

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

Leczenie uzupełniające w raku piersi

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

W skojarzeniu z cisplatyną:

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

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną:

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm³ a

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

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

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego

docetaksel w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego docetaksel u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Osoby w podeszłym wieku

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów $< 1\ 500$ komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest 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 docetaksemem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksemem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetaksemem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksemem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetaksemem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetaksemem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2). U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W pilotażowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. 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 konieczne jest stosowanie antykoncepcji zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety, a w przypadku mężczyzn również co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu stosowania leku.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Białaczka

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie określony w trakcie badania ze średnim okresem obserwacji (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

Etanol

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Cięża i laktacja

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

Kobiety w okresie rozrodczym / antykoncepcja:

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

W czasie leczenia zalecane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

W badaniach pozaklinicznych wykazano genotoksyczne działanie docetakselu, może on wpływać na męską płodność (patrz punkt 5.3).

Z tego względu mężczyźni leczeni docetaksem nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak również powinni przed leczeniem zasięgnąć informacji w sprawie możliwości przechowywania spermy.

Laktacja:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetaksem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetaksem 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 docetaksem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

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

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

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

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

DOCEFREZ 100 mg/m² pc. w monoterapii:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|---|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%) | Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna | Trombocytopenia (G4: 0,2%) | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%) | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%) | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%) | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%) | Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%) | Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%) | Bóle stawów | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); Ból | Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%) | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|-------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Badania diagnostyczne | | G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%) | |

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu $\frac{3}{4}$

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m² pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

DOCEFREZ 75 mg/m² pc. w monoterapii:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%) | Gorączka neutropeniczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%) | Neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%) |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków) |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie |

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

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

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

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

DOCEFREZ 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatiną:

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|--|--|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%) | Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%) | G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%) |

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|---|------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsensowność | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica | |
| Zaburzenia oka | Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek | |
| Zaburzenia serca | | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Obrzęk chłonny | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni | Letarg |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie masy ciała | |

Zaburzenia serca:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Grzybica jamy ustnej (G3/4: < 1%) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%) | Trombocytopenia (G3/4: 3%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu | Odwodnienie (G3/4: 2%); |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%) | Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa |
| Zaburzenia oka | Zwiększone łzawienie | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból gardła i krtani (G3/4: 2%) | Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność | Ból nadbrzusza; suchość w ustach |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół dłoniowo-podeszwy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%) | Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%) | Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%); |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%); | Letarg; ból |
| Badania diagnostyczne | | Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%) |

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

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|------------------------------|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,7). | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4: 1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4: NA) | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|---|--|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 1,5%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%) | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%); | Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia oka | Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%) | Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%) | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%) | |
| Zaburzenia naczyniowe | Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%) | Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%); | obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Kaszel (G3/4: 0%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%) | Ból brzucha (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: <0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%) | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Brak miesiączki (G3/4: NA) | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%) | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%) | |

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

U 140 z 251 pacjentek z brakiem miesiączki na końcu chemioterapii stwierdzono, że brak ten utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę I cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącym średnio 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

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

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

| | Bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (n=111) n (%) | Z pierwotną profilaktyką G-CSF (n=421) n (%) |
|--|--|---|
| Neutropenia (w stopniu 4.) | 104 (93.7) | 135 (32.1) |
| Gorączka neutropeniczna | 28 (25.2) | 23 (5.5) |
| Zakażenie z neutropenią | 14 (12.6) | 21 (5.0) |
| Zakażenie z neutropenią (w stopniu 3.-4.) | 2 (1.8) | 5 (1.2) |

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

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia z neutropenią zakażenia (G3/4: 11,7%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 1,7% | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 11,7%) | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%) | Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%) |
| Zaburzenia oka | | Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%) | Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 4,0%) | Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%) | |

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX323)

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|---|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 76,3%); niedokrwistość (G3/4: 9,2); trombocytopenia (G3/4: 5,2%) | Gorączka neutropeniczna | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 0,6%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%). | Zawroty głowy | |
| Zaburzenia oka | | Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Upośledzenie słuchu | |
| Zaburzenia serca | | Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%) | Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%) |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%) | Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 10,9%) | Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,6%) | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie masy ciała | |

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie (G3/4: 3,6%) | Zakażenie z neutropenią | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia (G3/4: 12,0%) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%) | Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia oka | | Zwiększone łzawienie | zapalenie spojówek |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%) | Niedokrwienie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Zaburzenia żyłne |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%) | Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem | Suchość skóry; złuszczenie się skóry | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%) | | |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie masy ciała | | Zwiększenie masy ciała |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|-------------------------------------|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,4%) | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni (G3/4: 0,4%) | |

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu:

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia ucha i błędnika:

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

Zaburzenia serca:

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe:

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaxel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD02

Dane przedkliniczne

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

Wykazano *in vitro*, że docetaxel 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 docetaxel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaxel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaxel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy

od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Dane kliniczne

Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego 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 doksorubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią, lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii 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 ze średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 55 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 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 bezobjawowe | | | 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 bezobjawowym oraz przeżyciem całkowitym w porównaniu ze schematem FAC.

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

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu docetaksel w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów w ramieniu FAC) w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby według kryteriów klasyfikacji St. Gallen 1998 (wielkość guza > 2 cm i (lub) guz bez receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) i (lub) wysoki stopień złośliwości histologicznej/ jądrowej guza (stopień 2. do 3.) i (lub) wiek pacjentów < 35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie w 6 cyklach. docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC. Średni okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił 77 miesięcy. Wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu do ramienia FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Całkowite przeżycie (OS) było także dłuższe w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami. Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (patrz tabela poniżej):

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

| Podgrupa pacjentów | Liczba pacjentów w grupie TAC | Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) | |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| | | Współczynnik ryzyka* | 95% CI |
| Ogółem | 539 | 0.68 | 0.49-0.93 |
| 1. kategoria wiekowa | | | |
| <50 lat | 260 | 0.67 | 0.43-1.05 |
| ≥50 lat | 279 | 0.67 | 0.43-1.05 |
| 2. kategoria wiekowa | | | |
| <35 lat | 42 | 0.31 | 0.11-0.89 |
| ≥35 lat | 497 | 0.73 | 0.52-1.01 |
| Status receptorów hormonalnych | | | |
| Negatywny | 195 | 0.7 | 0.45-1.1 |
| Pozytywny | 344 | 0.62 | 0.4-0.97 |

| | | | |
|--|-----|------|-----------|
| Rozmiar guza | | | |
| ≤2 cm | 285 | 0.69 | 0.43-1.1 |
| >2 cm | 254 | 0.68 | 0.45-1.04 |
| Stopień złośliwości histologicznej | 64 | 0.79 | 0.24-2.6 |
| Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany) | 216 | 0.77 | 0.46-1.3 |
| Stopień 2. | 259 | 0.59 | 0.39-0.9 |
| Stopień 3. | | | |
| Status menopauzalny | | | |
| Przed menopauzą | 285 | 0.64 | 0.40-1 |
| Po menopauzie | 254 | 0.72 | 0.47-1.12 |

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

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

| | TAC | FAC | Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------------|-----------|
| Podgrupy | (n=539) | (n=521) | (95% CI) | wartość p |
| Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii ^a | | | | |
| Nie | 18/214 (8.4%) | 26/227 (11.5%) | 0.796 (0.434 - 1.459) | 0.4593 |
| Tak | 48/325 (14.8%) | 69/294 (23.5%) | 0.606 (0.42 - 0.877) | 0.0072 |

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

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

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

Docetaksel w monoterapii

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

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, p = 0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, p = 0,007). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, 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 dokсорubicynę (9%) - z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

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

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitakselem 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 $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę}$, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny}$. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie. Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; $p = 0,10$), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; $p < 0,01$) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; $p = 0,03$). Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23,0%).

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z dokсорubicyną:

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą przerzutową, którym podawano dokсорubicynę w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce } 75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa badana), w porównaniu z dokсорubicyną podawaną w dawce $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce } 600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

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

W wyżej omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (odpowiednio 90% i 68,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 33,3% i 10%), zakażenia (odpowiednio 8% i 2,4%), biegunka (odpowiednio 7,5% i 1,4%), astenia (odpowiednio 8,5% i 2,4%) i ból (odpowiednio 2,8% i 0%). Z drugiej strony, w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną stwierdzano częstsze występowanie ciężkiej niedokrwistości (odpowiednio 15,8% i 8,5%) oraz częste występowanie ciężkiej kardiotoxyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu

kardiotoksyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie 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 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 leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano losowo 255 pacjentek do leczenia docetakselem (w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); p = 0,0058. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentek leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0001).

Średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 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 tyg. i 7 tyg., a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamienne dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care - BSC). Odsetek 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 średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

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

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

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

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

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

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

Rak gruczołu krokowego

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

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

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

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

| <i>Punkt końcowy</i> | <i>Docetaksel co 3 tygodnie</i> | <i>Docetaksel co tydzień</i> | <i>Mitoksantron co 3 tygodnie</i> |
|---|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Liczba pacjentów | 335 | 334 | 337 |
| Mediana przeżycia (miesiące) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17,0-21,2) | (15,7-19,0) | (14,4-18,6) |
| Współczynnik ryzyka | 0,761 (0,619- | 0,912 | |
| 95% CI | 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% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| wartość p* | 0,0005 | < 0,0001 | |
| Liczba pacjentów | 153 | 154 | 157 |
| Współczynnik odpowiedzi bólowej (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,4) | (24,0-39,1) | (15,5-28,9) |
| wartość p* | 0,0107 | 0,0798 | |
| Liczba pacjentów | 141 | 134 | 137 |
| współczynnik odpowiedzi guza (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3,0-12,1) |
| wartość p* | 0,1112 | 0,5853 | |

†Stratyfikowany 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 docetakselem podawanego 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 przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%.

Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

| Punkt końcowy | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|---|----------------------------------|----------------------|
| Mediana TTP (miesiące) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) *p | 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 | |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%) | 18,4 | 8,8 |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) *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
CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

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

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

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

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, a następnie cisplatynę (P) w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza

mierzono w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię (RT) zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. a następnie 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni. Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT).

Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego ($1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$ raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą $66 - 70 \text{ Gy}$) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych/hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy , a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy . Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacyl w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Było ono statystycznie znacząco dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, $p = 0,0042$ (mediana PFS odpowiednio: $11,4$ w porównaniu z $8,3$ miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła $33,7$ miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znacząco większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: $18,6$ w porównaniu z $14,5$ miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0128$).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

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

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

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

**Test logarytmów rang

***Test chi kwadrat

Parametry dotyczące jakości życia

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

Parametry dotyczące korzyści klinicznych

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

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) określano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT). Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamienne większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

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

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

*nieskorygowany test log-rank

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

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

ND - nie dotyczy

CI - przedział ufności (ang. confidence interval)

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. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 $\mu\text{g/ml}$, a wartość AUC - 4,6 h• $\mu\text{g/ml}$. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

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

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

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na 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 wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik:

etanol, bezwodny
polisorbata 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

6.3 Okres ważności

Fiolka

24 miesiące

Roztwór wstępny

Roztwór wstępny zawiera 20 mg/ml docetakselu i należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

Roztwór wstępny wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), natomiast roztwór do infuzji należy podać w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór wstępny należy natychmiast użyć. Jeżeli nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada podający, jednak lek nie może być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, pod warunkiem że rozcieńczenie produktu leczniczego zostało wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8 °C).

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Docefrez 80 mg w proszku i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z proszkiem:

Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu 1 z gumową zatyczką z szarego bromobutyli i ze zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru krwistoczerwonego.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

Fiolka o objętości 5 ml z przezroczystego szkła typu 1 z gumową zatyczką z szarego bromobutyli i ze zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru brązowego.

Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą pojedynczą dawkę 80 mg docetakselu w proszku (plus 18% objętości napełnienia: 94,4 mg), oraz
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem z pojedynczą dawką 4 ml rozpuszczalnika dla Docefrez (35,4% (m/m) etanol w polisorbacie 80).

Nnadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu produktu w całej objętości fiolki dołączonego rozpuszczalnika do produktu, można pobrać z fiolki minimalną ilość roztworu wstępnego zawierającego 20 lub 80 mg/ml docetakselu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Docetaksel jest środkiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie cytotoksycznych - podczas przygotowywania roztworów docetakselu należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się stosowanie procedur antyseptycznych na wszystkich etapach czynności.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w proszku, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu docetakselu w proszku, roztworu wstępnego lub roztworu do infuzji z błoną śluzową, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody.

Przed użyciem należy wzrokowo sprawdzić zarówno roztwór wstępny jak i roztwór do infuzji. Należy odrzucić wszelkie roztwory z widocznymi osadami.

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

Docefrez w proszku i rozpuszczalnik do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przygotowanie roztworu wstępnego

Do otrzymania wymaganej dla pacjenta dawki może być potrzebnych więcej fiolek. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu może wymagać zużycia jednego opakowania 80 mg i trzech opakowań 20 mg. Wymaganą ilość fiolek Docefrez w proszku należy pozostawić przez 5 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15 °C do 25 °C).

Używając odpowiedniej strzykawki z igłą, należy pobrać całą zawartość właściwej fiolki rozpuszczalnika do Docefrez i wstrzyknąć do odpowiednich fiolek z proszkiem Docefrez. Dobrze wstrząsnąć aż do całkowitego rozpuszczenia proszku (proszek rozpuści się maksymalnie w ciągu 90 sekund).

Roztwór wstępny zawierający w przybliżeniu 24 mg/ml docetakselu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

Przygotowanie roztworu do infuzji Po przygotowaniu roztworu wstępnego każda fiołka zawiera do pobrania w przybliżeniu 3,36 ml koncentratu, co odpowiada mniej więcej 80 mg docetakselu.

Używając strzykawek z igłą i ze skalą należy pobrać (z odpowiedniej ilości fiolek) objętość roztworu wstępnego (24,4 mg/ml docetakselu) odpowiadającą wymaganej dawce (w mg) dla danego pacjenta.

Wskazaną ilość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do woreczka lub butelki na płyn infuzyjny o pojemności 250 ml zawierających 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji.

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

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

Sposób podania

Roztwór do infuzji produktu docetaksel należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, aseptycznie,

w jednogodzinnym wlewie dożylnym, w temperaturze pokojowej i w normalnych warunkach oświetlenia.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holandia

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/630/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 10 maj 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 6 (z dnia Styczeń 2010) przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Nie dotyczy

Wniosek jest oparty na referencyjnym produkcie leczniczym, w przypadku którego nie zidentyfikowano żadnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa wymagających szczególnych strategii minimalizowania ryzyka.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR)

Schemat przedstawiania raportów PSUR powinien być zgodny ze schematem przedstawiania raportów PSUR dotyczących produktu referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docefrez 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka jednorazowego użytku z proszkiem zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego). Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Rozpuszczalnik:
Polisorbat 80 oraz etanol, bezwodny

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka proszku
1 fiolka rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Rozcieńczyć przed użyciem. **Wylącznie do jednorazowego użytku.**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego, po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

PRODUKT CYTOTOKSYCZNY.

Szczególne środki ostrożności dotyczące postępowania z produktem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/630/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki z proszkiem, 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Docefrez 20 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg docetakselu (bezwodnego)
Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu (bezwodnego)

6. INNE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOKSYCZNY

Szczególne środki ostrożności dotyczące postępowania z produktem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki z rozpuszczalnikiem, Docefrez 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Docefrez 20 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml (35,4% m/m roztwór etanolu w polisorbacie 80)

6. INNE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docefrez 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka jednorazowego użytku z proszkiem zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego). Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Rozpuszczalnik:
Polisorbat 80 oraz etanol, bezwodny

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka proszku
1 fiolka rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Rozcieńczyć przed użyciem. **Wylącznie do jednorazowego użytku.**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego, po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

PRODUKT CYTOTOKSYCZNY

Szczególne środki ostrożności dotyczące postępowania z produktem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/630/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki z proszkiem, 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Docefrez 80 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

Podanie dożyłne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg docetakselu (bezwodnego)
Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu (bezwodnego).

6. INNE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOKSYCZNY

Szczegółne środki ostrożności dotyczące postępowania z produktem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki z rozpuszczalnikiem, Docefrez 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do Docefrez 80 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 ml (35,4% m/m roztwór etanolu w polisorbacie 80)

6. INNE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Docefrez 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Docefrez i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Docefrez
3. Jak stosować Docefrez
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Docefrez
6. Inne informacje

1. CO TO JEST DOCEFREZ I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Docefrez zawiera substancję czynną o nazwie docetaksel. Docetaksel, substancja otrzymywana z igieł cisu, należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych taksanami.

Docefrez jest stosowany, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, w leczeniu następujących nowotworów:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną lub trastuzumabem, lub kapecytabiną,
- w leczeniu wczesnego stadium raka piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DOCEFREZ

Kiedy nie wolno stosować leku Docefrez

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub na którykolwiek z pozostałych składników leku **Docefrez**,
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby,

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Docefrez

Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta występują:

- dolegliwości związane z sercem
- dolegliwości związane z wątrobą

- dolegliwości związane z nerkami

Przed przyjęciem każdej dawki leku Docefrez przeprowadzana będzie analiza krwi, w celu sprawdzenia, czy obraz krwi i czynność wątroby są prawidłowe.

Pacjent zostanie poproszony o przyjęcie leku poprzedzającego, którym będzie doustny kortykosteroid, taki jak np. deksametazon, w dniu poprzedzającym podanie leku Docefrez, i zażywanie go przez jeden lub dwa dni później, w celu zminimalizowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po podaniu leku Docefrez, w szczególności reakcji alergicznych oraz zatrzymania płynów (opuchlizna rąk, nóg, przybranie na wadze).

W czasie leczenia jest możliwe, że będą podawane leki mające na celu utrzymanie liczby krwinek.

Stosowanie leku Docefrez z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również takich, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z poniższych substancji czynnych:

- rytonawir i inne inhibitory proteazy, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV / AIDS
- ketokonazol i itraconazol, stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych
- cyklosporyna, stosowana jako lek immunosupresyjny (np. po przeszczepach)
- erytromycyna, antybiotyk stosowany w leczeniu infekcji bakteryjnych

Ciąża

Przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Leku Docefrez nie należy podawać w ciąży, chyba że jest to wyraźnie zalecone przez lekarza.

Podczas leczenia nie wolno zachodzić w ciążę i należy stosować skuteczną antykoncepcję, ze względu na to, że Docefrez może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Mężczyźni leczeni lekiem Docefrez nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak również powinni przed leczeniem zasięgnąć informacji w sprawie możliwości przechowywania spermy, ze względu na to, że docetaksel może wpływać na męską płodność.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas leczenia lekiem Docefrez.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu leku Docefrez na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jednak ze względu na to, że może on wywoływać zawroty głowy, zmęczenie i omdlenia, nie powinno się prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku występowania któregokolwiek z tych działań niepożądanych.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Docefrez

Rozpuszczalnik zawiera niewielką ilość etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

3. JAK STOSOWAĆ DOCEFREZ

Lekarz obliczy dawkę odpowiednią do powierzchni ciała pacjenta wyrażonej w m² (w zależności od masy ciała i wzrostu) oraz do ogólnego stanu zdrowia.

Docefrez zostanie podany w szpitalu, przez personel medyczny. Jest on podawany poprzez kroplówkę do żyły (infuzja dożylna) przez około jedną godzinę. Zazwyczaj infuzja leku Docefrez jest powtarzana co trzy tygodnie.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki i (lub) częstości podawania, w zależności od wyników badań krwi, ogólnego stanu zdrowia oraz występowania niektórych działań niepożądanych. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli wystąpi gorączka, biegunka, owrzodzenia jamy ustnej, uczucie drętwienia lub mrowienia.

Lekarz może przepisać inne leki przed rozpoczęciem leczenia lekiem Docefrez lub w trakcie leczenia:

- w celu zminimalizowania reakcji alergicznych i zatrzymywania płynów (wstępne leczenie z zastosowaniem doustnego kortykoidu, takiego jak deksametazon),
- w celu stymulacji szpiku kostnego do produkcji krwinek (np. filgrastim).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Docefrez może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z różną częstotliwością, co jest określane następująco:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10
- często: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt często: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 1 000
- rzadko: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
- częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Docefrez, kiedy jest on podawany bez innych leków, są: spadek liczby czerwonych lub białych krwinek, łysienie, mdłości, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka i uczucie zmęczenia (wszystkie występują bardzo często).

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli w czasie infuzji lub krótko po niej wystąpi jakikolwiek z objawów reakcji alergicznej (bardzo często):

- zaczerwienienie, reakcje skórne, swędzenie
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu
- gorączka lub dreszcze
- bóle pleców
- niskie ciśnienie krwi.

Inne bardzo częste działania niepożądane:

- gorączka*: należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę
- infekcje, w tym zapalenie płuc i posocznica
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (anemia, z objawami takimi jak bladość, osłabienie)
- zmniejszona liczba białych krwinek (może zwiększać podatność na infekcje)
- zmniejszona liczba płytek krwi (zwiększone ryzyko nieoczekiwanych krwawień)

- reakcje alergiczne (patrz wyżej)
- bóle głowy*, bezsenność*
- uczucie drętwienia lub mrowienia, zaburzenia smaku (związane z uszkodzeniami nerwów)
- bóle połączeń mięśniowych
- stany zapalne oka lub wzmożone łzawienie oczu
- obrzęk spowodowany płynem z węzłów limfatycznych przedostającym się do innych miejsc
- obrzęk dłoni, stóp, nóg
- krótki oddech, kaszel*
- katar, wyciek z nosa; zapalenie gardła i nosa*
- krwawienie z nosa
- owrzodzenia jamy ustnej
- mdłości, wymioty, niestrawność*, bóle brzucha*
- biegunka, zaparcie*
- utrata włosów
- zaczerwienienie i opuchnięcie dłoni lub spodu stóp, mogące prowadzić do schodzenia skóry (może to również dotyczyć ramion, twarzy lub całego ciała)*
- zmiana koloru paznokci*, które mogą odchodzić
- bóle mięśni; bóle pleców lub kości*
- zmiana lub zanik menstruacji*
- zmęczenie, bóle, objawy grypopodobne*
- utrata apetytu (anoreksja), przybranie na wadze lub utrata masy ciała*

Częste działania niepożądane:

- grzybicze infekcje jamy ustnej (kandydoza jamy ustnej)
- odwodnienie
- zawroty głowy, zaburzenie słuchu
- obniżenie ciśnienia krwi (niedociśnienie), niewydolność serca, nieregularne bicie serca (arytmia)
- suchość w ustach, utrudnione lub bolesne przełykanie, zapalenie przełyku (oesophagitis)
- krwawienie
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (w badaniach krwi)

Niezbyt częste działania niepożądane:

- omdlenia
- w miejscu iniekcji: reakcje skórne, zapalenie żyły, opuchlizna
- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego; perforacja jelit
- skrzepy krwi.

Jeżeli Docefrez jest podawany w kombinacji z innymi lekami przeciwnowotworowymi, częstość lub nasilenie niektórych działań niepożądanych może się zwiększyć. Działania niepożądane oznaczone “*” zostały odnotowane podczas podawania leku Docefrez w kombinacji z innymi lekami.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DOCEFREZ

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Docefrez po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu

zewnątrznym i fiolce po skrócie Termin ważności.
Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Roztwór wstępny powinien być zużyty natychmiast po przygotowaniu.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość roztworu po rekonstytucji przez 8 godzin przechowywanego zarówno w temperaturze między 2°C i 8°C, jak i poniżej 25°C; w przypadku końcowego roztworu do infuzji trwałość wynosi 4 godziny w temperaturze pokojowej.

Roztwór do infuzji powinien zostać zużyty przed upływem 4 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Docefrez

- Substancją czynną leku jest docetaksel. Każda fiolka zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego). Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu.
Rozpuszczalnik zawiera 35,4% m/m roztwór etanolu oraz polisorbát 80.

Jak wygląda lek Docefrez i co zawiera opakowanie

Docefrez 20 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka z proszkiem: Docefrez to biały liofilizowany proszek, dostarczany w bezbarwnej szklanej fiolce z szarą, nie lateksową, gumową zatyczką i zielonym aluminiowym wieczkiem.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 1 ml przezroczystego, bezbarwnego roztworu; dostarczany w szklanej fiolce z szarą, nie lateksową, gumową zatyczką i niebieskim aluminiowym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia
Tel.: +31 (0)23 568 5501

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU DOCEFREZ 20 mg PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu wstępnego i roztworu do infuzji należy zapoznać się z podaną poniżej procedurą postępowania.

1. SKŁAD LEKU

Docefrez 20 mg w proszku to biały lub zbliżony do białego liofilizowany proszek zawierający 20 mg (plus 22% nadmiar: 24,4 mg) docetakselu (bezwodnego). Rozpuszczalnikiem Docefrez jest 35,4% m/m roztwór etanolu (bezwodnego) w polisorbacie 80.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Produkt Docefrez jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie leku Docefrez 20 mg w proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera jedną fiolkę z pojedynczą dawką docetakselu (bezwodnego) (20 mg, co odpowiada 24,4 mg) liofilizowanego proszku oraz odpowiednią fiolkę z pojedynczą dawką 1 ml rozpuszczalnika, zawierającą 35,4% (m/m) roztwór etanolu (bezwodnego) w polisorbacie 80.

Nadmiar zapewnia, że po rozpuszczeniu przy użyciu całej dostępnej objętości dołączonej fiołki z rozpuszczalnikiem leku Docefrez uzyskuje się minimalną objętość roztworu wstępnego do pobrania, wynoszącą 0,84 ml, zawierającą 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolki z lekiem Docefrez należy przechowywać w lodówce. Leku Docefrez nie należy używać po upływie daty ważności podanej na opakowaniu i na fiolkach

2.1 Docefrez 20 mg, fiolki z proszkiem

Docefrez 20 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

- Fiolka Docefrez 20 mg zawiera biały lub zbliżony do białego liofilizowany proszek w bezbarwnej, cylindrycznej, szklanej fiołce o pojemności 5 ml, z 20 mm gumową zatyczką i zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru ciemnozielonego.
- Każda fiolka leku Docefrez 20 mg zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego) (plus 22% nadmiar: 24,4 mg docetakselu).

2.2 Docefrez 20 mg, fiolki z rozpuszczalnikiem

Rozpuszczalnik leku Docefrez to 35,4% m/m roztwór etanolu w polisorbacie 80.

Rozpuszczalnik leku Docefrez 20 mg, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

- Fiolka z rozpuszczalnikiem leku Docefrez 20 mg to bezbarwna, szklana, cylindryczna fiolka typu 1, o pojemności 1 ml, z 20 mm gumową zatyczką z szarego bromobutyłu, zabezpieczoną 20 mm zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru ciemnoniebieskiego.

- Każda fiolka z rozpuszczalnikiem leku Docefrez 20 mg zawiera 1 ml 35,4% m/m roztworu etanolu w polisorbacie 80.

Nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu produktu przy użyciu całej objętości dołączonej fiolki z rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki minimalną ilość roztworu wstępnego zawierającą 20 lub 80 mg/ml docetakselu.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z LEKIEM

Docefrez jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak inne potencjalnie toksyczne substancje - podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu Docefrez należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

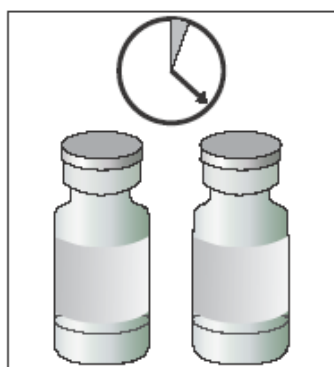
4. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

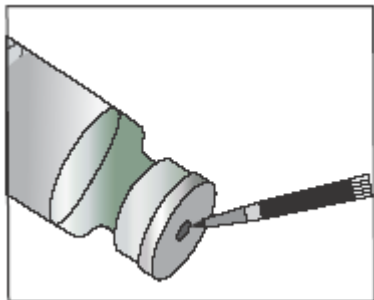
Docefrez w proszku i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

4.1 Rekonstrukcja roztworu wstępnego produktu Docefrez

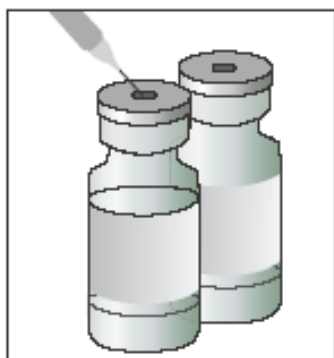
4.1.1 W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu Docefrez pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).



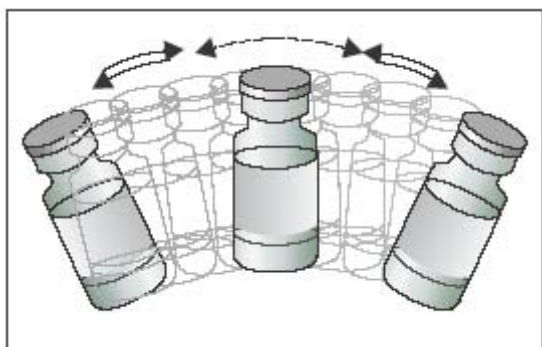
4.1.2 Zachowując warunki aseptyki, używając odpowiedniej wielkości strzykawki z igłą, przechylając częściowo fiolkę, należy nabrać całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu Docefrez.



4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docefrez.

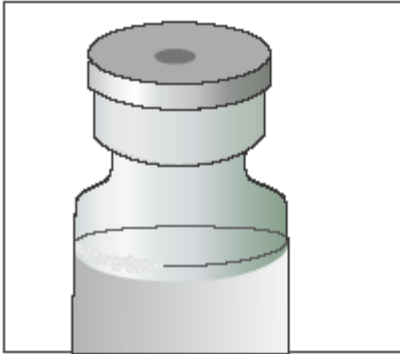


4.1.4 Po usunięciu igły i strzykawki należy wstrząsać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku



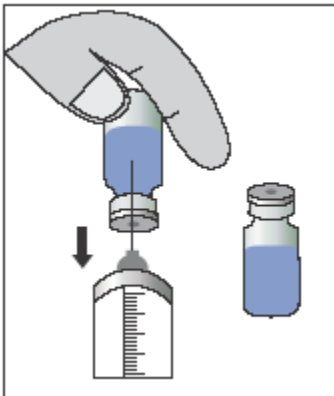
4.1.5 Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), a następnie sprawdzić, czy roztwór jest jednolity i przezroczysty.

Roztwór wstępny po rekonstytucji zawiera w przybliżeniu 24 mg/ml docetakselu; należy go zużyć natychmiast po sporządzeniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

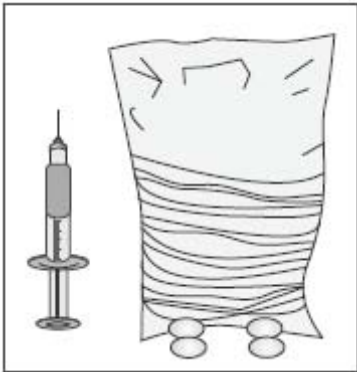


4.2 Przygotowanie roztworu do infuzji

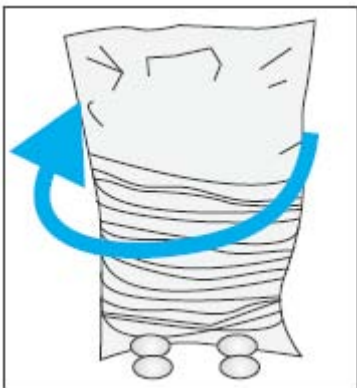
4.2.1 Do uzyskania wymaganej dla pacjenta dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu ze stosownej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając strzykawki z igłą i skalą. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu może wymagać zużycia jednego opakowania 80 mg i trzech opakowań 20 mg. Roztwór wstępny zawiera ~ 24 mg/ml docetakselu (opakowanie 20 mg) lub ~ 94 mg/4ml (opakowanie 80 mg), co odpowiada możliwej do pobrania objętości około 20 mg/0,84 ml oraz 80 mg/3,36 ml.



4.2.2. Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. W razie konieczności podania dawki większej niż 200 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.



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



4.2.4 Roztwór do infuzji produktu Docefrez należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

4.2.5 Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docefrez: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem lub strąkami należy odrzucić.



5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszystkie materiały użyte podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Docefrez 80 mg w proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Docetaksel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Docefrez i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Docefrez
3. Jak stosować Docefrez
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Docefrez
6. Inne informacje

1. CO TO JEST DOCEFREZ I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Docefrez zawiera substancję czynną o nazwie docetaksel. Docetaksel, substancja otrzymywana z igieł cisu, należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych taksanami.

Docefrez jest stosowany, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, w leczeniu następujących nowotworów:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną lub trastuzumabem, lub kapecytabiną,
- w leczeniu wczesnego stadium raka piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi w połączeniu z cisplatyną i 5- fluorouracylem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DOCEFREZ

Kiedy nie wolno stosować leku Docefrez

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub na którykolwiek z pozostałych składników leku **Docefrez**,
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby,

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Docefrez

Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta występują:

- dolegliwości związane z sercem
- dolegliwości związane z wątrobą
- dolegliwości związane z nerkami

Przed przyjęciem każdej dawki leku Docefrez przeprowadzana będzie analiza krwi, w celu sprawdzenia, czy obraz krwi i czynność wątroby są prawidłowe.

Pacjent zostanie poproszony o przyjęcie leku poprzedzającego, którym będzie doustny kortykosteroid, taki jak np. deksametazon, w dniu poprzedzającym podanie leku Docefrez, i zażywanie go przez jeden lub dwa dni później, w celu zminimalizowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po podaniu leku Docefrez, w szczególności reakcji alergicznych oraz zatrzymania płynów (opuchlizna rąk, nóg, przybranie na wadze).

W czasie leczenia jest możliwe, że będą podawane leki mające na celu utrzymanie liczby krwinek.

Stosowanie leku Docefrez z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również takich, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z poniższych substancji czynnych:

- rytonawir i inne inhibitory proteazy, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV / AIDS
- ketokonazol i itraconazol, stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych
- cyklosporyna, stosowana jako lek immunosupresyjny (np. po przeszczepach)
- erytromycyna, antybiotyk stosowany w leczeniu infekcji bakteryjnych

Ciąża

Przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Leku Docefrez nie należy podawać w ciąży, chyba że jest to wyraźnie zalecone przez lekarza.

Podczas leczenia wolno zachodzić w ciążę i należy stosować skuteczną antykoncepcję, ze względu na to, że Docefrez może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Mężczyźni leczeni lekiem Docefrez nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak również powinni przed leczeniem zasięgnąć informacji w sprawie możliwości przechowywania spermy, ze względu na to, że docetaksel może wpływać na męską płodność.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas leczenia lekiem Docefrez.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu leku Docefrez na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jednak ze względu na to, że może on wywoływać zawroty głowy, zmęczenie i omdlenia, nie powinno się prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku występowania

któregokolwiek z tych działań niepożądanych.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Docefrez

Rozpuszczalnik zawiera niewielką ilość etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

3. JAK STOSOWAĆ DOCEFREZ

Lekarz obliczy dawkę odpowiednią do powierzchni ciała pacjenta wyrażonej w m² (w zależności od wagi masy ciała i wzrostu) oraz do ogólnego stanu zdrowia.

Docefrez zostanie podany w szpitalu, przez personel medyczny. Jest on podawany poprzez kroplówkę do żyły (infuzja dożylna) przez około jedną godzinę. Zazwyczaj infuzja leku Docefrez jest powtarzana co trzy tygodnie.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki i (lub) częstości podawania, w zależności od wyników badań krwi, ogólnego stanu zdrowia oraz występowania niektórych działań niepożądanych. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli wystąpi gorączka, biegunka, owrzodzenia jamy ustnej, uczucie drętwienia lub mrowienia.

Lekarz może przepisać inne leki przed rozpoczęciem leczenia lekiem Docefrez lub w trakcie leczenia:

- w celu zminimalizowania reakcji alergicznych i zatrzymywania płynów (wstępne leczenie z zastosowaniem doustnego kortykoidu, takiego jak deksametazon),
- w celu stymulacji szpiku kostnego do produkcji krwinek (np. filgrastim).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Docefrez może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z różną częstotliwością, co jest określane następująco:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10
- często: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt często: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 1 000
- rzadko: dotyczy od 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
- częstość nie-znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Docefrez, kiedy jest on podawany bez innych leków, są: spadek liczby czerwonych lub **białych krwinek**, łysienie, mdłości, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka i uczucie zmęczenia (wszystkie występują bardzo często).

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli w czasie infuzji lub krótko po niej wystąpi jakikolwiek z objawów reakcji alergicznej (bardzo często):

- zaczerwienienie, reakcje skórne, swędzenie
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu
- gorączka lub dreszcze
- bóle pleców
- niskie ciśnienie krwi.

Inne bardzo częste działania niepożądane:

- gorączka*: należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę
- infekcje, w tym zapalenie płuc i posocznica
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (anemia, z objawami takimi jak bledność, osłabienie)
- zmniejszona liczba białych krwinek (może zwiększać podatność na infekcje)
- zmniejszona liczba płytek krwi (zwiększone ryzyko nieoczekiwanych krwawień)
- reakcje alergiczne (patrz wyżej)
- bóle głowy*, bezsenność*
- uczucie drętwienia lub mrowienia, zaburzenia smaku (związane z uszkodzeniami nerwów)
- bóle połączeń mięśniowych
- stany zapalne oka lub wzmożone łzawienie oczu
- obrzęk spowodowany płynem z węzłów limfatycznych przedostającym się do innych miejsc
- obrzęk dłoni, stóp, nóg
- krótki oddech, kaszel*
- katar, wyciek z nosa; zapalenie gardła i nosa*
- krwawienie z nosa
- owrzodzenia jamy ustnej
- mdłości, wymioty, niestrawność*, bóle brzucha*
- biegunka, zaparcie*
- utrata włosów
- zaczerwienienie i opuchnięcie dłoni lub spodu stóp, mogące prowadzić do schodzenia skóry (może to również dotyczyć ramion, twarzy lub całego ciała)*
- zmiana koloru paznokci*, które mogą odchodzić
- bóle mięśni; bóle pleców lub kości*
- zmiana lub zanik menstruacji*
- zmęczenie, bóle, objawy grypopodobne*
- utrata apetytu (anoreksja), przybranie na wadze lub utrata masy ciała *

Częste działania niepożądane:

- grzybicze infekcje jamy ustnej (kandydoza jamy ustnej)
- odwodnienie
- zawroty głowy, zaburzenie słuchu
- obniżenie ciśnienia krwi (iedociśnienie), niewydolność serca, nieregularne bicie serca (arytmia)
- suchość w ustach, utrudnione lub bolesne przelżykanie, zapalenie przelżyku (oesophagitis)
- krwawienie
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (w badaniach krwi)

Niezbyt częste działania niepożądane:

- omdlenia
- w miejscu iniekcji: reakcje skórne, zapalenie żyły, opuchlizna
- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego; perforacja jelit
- skrzepy krwi.

Jeżeli Docefrez jest podawany w kombinacji z innymi lekami przeciwnowotworowymi, częstość lub nasilenie niektórych działań niepożądanych może się zwiększyć. Działania niepożądane oznaczone “*” zostały odnotowane podawania leku Docefrez w kombinacji z innymi lekami.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DOCEFREZ

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Docefrez po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i fiolce po skrócie Termin ważności.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Roztwór wstępny powinien być zużyty natychmiast po przygotowaniu.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość roztworu po rekonstytucji przez 8 godzin przechowywanego zarówno w temperaturze między 2°C i 8°C, jak i poniżej 25°C; w przypadku końcowego roztworu do infuzji trwałość wynosi 4 godziny w temperaturze pokojowej.

Roztwór do infuzji powinien zostać zużyty przed upływem 4 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Docefrez

- Substancją czynną leku jest docetaksel. Każda fiolka zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego). Po sporządzeniu, 1 ml koncentratu zawiera 24 mg docetakselu. Objętość koncentratu wynosi 4 ml.

Rozpuszczalnik zawiera 35,4% m/m roztwór etanolu oraz polisorbát 80.

Jak wygląda lek Docefrez i co zawiera opakowanie

Docefrez, 80 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka z proszkiem: Docefrez to biały liofilizowany proszek, dostarczany w bezbarwnej szklanej fiolce z szarą, nie lateksową, gumową zatyczką i czerwonym aluminiowym wieczkiem.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 4 ml przezroczystego, bezbarwnego roztworu; dostarczany w szklanej fiolce z szarą, nie lateksową, gumową zatyczką i brązowym aluminiowym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holandia

Tel.: +31 (0)23 568 5501

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU DOCEFREZ 80 mg PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu wstępnego i roztworu do infuzji należy zapoznać się z podaną poniżej procedurą postępowania.

1. SKŁAD LEKU

Docefrez 80 mg w proszku to biały lub zbliżony do białego liofilizowany proszek zawierający 80 mg (plus 18% nadmiar: 94,4 mg) docetakselu (bezwodnego). Rozpuszczalnikiem Docefrez jest 35,4% m/m roztwór etanolu (bezwodnego) w polisorbacie 80.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Produkt Docefrez jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie leku Docefrez 80 mg w proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera jedną fiolkę z pojedynczą dawką docetakselu (bezwodnego) (80 mg, co odpowiada 94,4 mg) liofilizowanego proszku oraz odpowiednią fiolkę z pojedynczą dawką 4,0 ml rozpuszczalnika, zawierającą 35,4% (m/m) roztwór etanolu (bezwodnego) w polisorbacie 80.

Nadmiar zapewnia, że po rozpuszczeniu przy użyciu całej dostępnej objętości dołączonej fiołki z rozpuszczalnikiem leku Docefrez uzyskuje się minimalną objętość roztworu wstępnego do pobrania, wynoszącą 3,36 ml, zawierającą 80 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolki z lekiem Docefrez należy przechowywać w lodówce. Leku Docefrez nie należy używać po upływie daty ważności podanej na opakowaniu i na fiolkach

2.1 Docefrez 80 mg, fiolki z proszkiem

Docefrez 80 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

- Fiolka Docefrez 80 mg zawiera biały lub zbliżony do białego liofilizowany proszek w bezbarwnej, cylindrycznej, szklanej fiołce o pojemności 15 ml, z 20 mm gumową zatyczką i zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru czerwonego.
- Każda fiolka leku Docefrez 80 mg zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego) (plus 18% nadmiar: 94,4 mg docetakselu).

2.2 Docefrez 80 mg, fiolki z rozpuszczalnikiem

Rozpuszczalnik leku Docefrez to 35,4% m/m roztwór etanolu w polisorbacie 80.

Rozpuszczalnik leku Docefrez 80 mg, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

- Fiolka z rozpuszczalnikiem leku Docefrez 80 mg to bezbarwna, szklana, cylindryczna fiolka typu 1, o pojemności 5 ml, z 20 mm gumową zatyczką z szarego bromobutyłu, zabezpieczoną 20 mm zdejmowanym aluminiowym wieczkiem koloru brązowego.
- Każda fiolka z rozpuszczalnikiem leku Docefrez 80 mg zawiera 4 ml 35,4% m/m roztworu etanolu w polisorbacie 80.

Nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu produktu przy użyciu całej objętości dołączonej fiolki z rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki minimalną ilość roztworu wstępnego zawierającą 20 lub 80 mg/ml docetakselu.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z LEKIEM

Docefrez jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak inne potencjalnie toksyczne substancje - podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu Docefrez należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

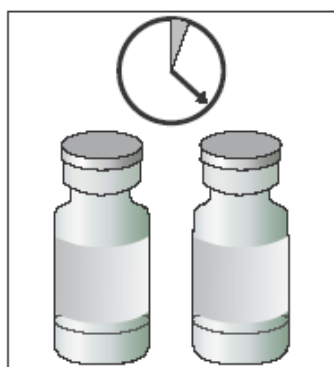
4. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO

Nie używać sprzętu lub narzędzi z PVC. Leku Docefrez nie można używać wraz ze sprzętem lub urządzeniami z PVC.

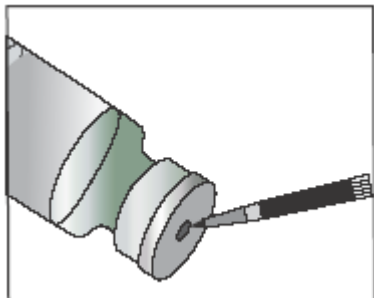
Docefrez w proszku i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

4.1 Rekonstrukcja roztworu wstępnego produktu Docefrez

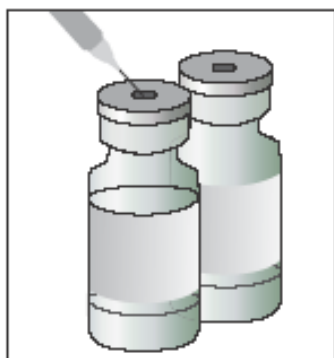
4.1.1 W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu Docefrez pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).



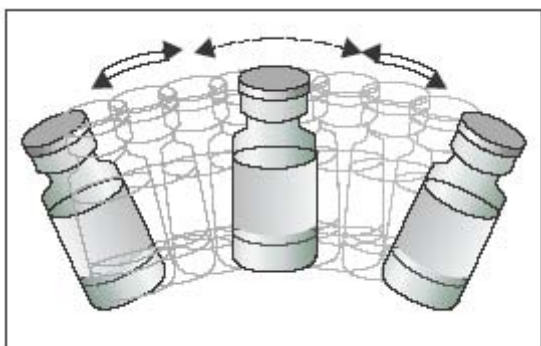
4.1.2 Zachowując warunki aseptyki, używając odpowiedniej wielkości strzykawki z igłą, przechylając częściowo fiolkę, należy nabrać całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu Docefrez.



4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docefrez.

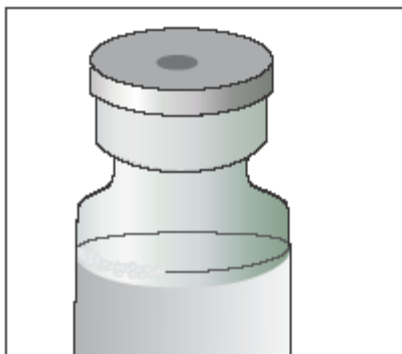


4.1.4 Po usunięciu igły i strzykawki należy wstrząsać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.



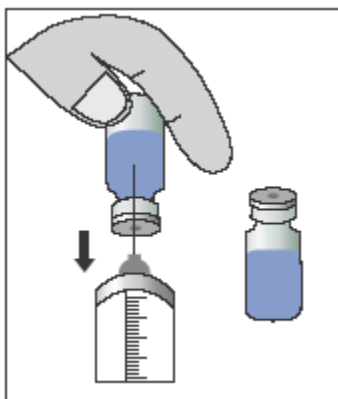
4.1.5 Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), a następnie sprawdzić, czy roztwór jest jednolity i przezroczysty.

Roztwór wstępny po rekonstytucji zawiera w przybliżeniu 24 mg/ml docetakselu; należy go zużyć natychmiast po sporządzeniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).



4.2 Przygotowanie roztworu do infuzji

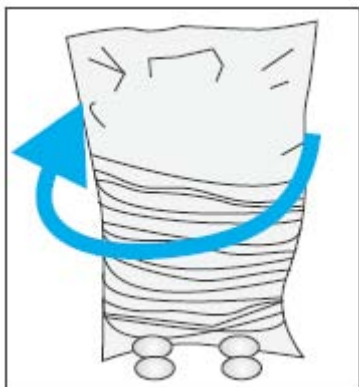
4.2.1 Do uzyskania wymaganej dla pacjenta dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu ze stosownej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając strzykawki z igłą i skalą. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu może wymagać zużycia jednego opakowania 80 mg i trzech opakowań 20 mg. Roztwór wstępny zawiera ~ 24 mg/ml docetakselu (opakowanie 20 mg) lub ~ 94 mg/4ml (opakowanie 80 mg), co odpowiada możliwej do pobrania objętości około 20 mg/0,84 ml oraz 80 mg/3,36 ml.



4.2.4. Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. W razie konieczności podania dawki większej niż 200 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.



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



4.2.4 Roztwór do infuzji produktu Docefrez należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

- 4.2.5** Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docefrez: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem lub strąkami należy odrzucić.



5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszystkie materiały medyczne użyte podczas rozcieńczenia i podawania produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.