

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolka zawierająca 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z koncentratem zawiera 0,5 ml bezwodnego etanolu (395 mg).

Jeden ml koncentratu zawiera 520 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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).

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

DOCETAXEL KABI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołak raka żołądka

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

Rak głowy i szyi

DOCETAXEL KABI 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 cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

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 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, 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).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon podawany doustnie w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidzie w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 2 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 kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Gruczołakorak żółdka

Zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie, trwającym 1 godzinę, a następnie podawanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba produkty lecznicze podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co 3 tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 5 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 nienadający 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 1 do 4 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 neutrofili wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż 1 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 docetakselu 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 docetakselu do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\,000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu 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 kapecytabiny.
- 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, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetaksem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracyłem

W przypadku wystąpienia, pomimo podawania G-CSF, neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W przypadku 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 neutrofili nie zwiększy się do >1500 komórek/mm³ i płytek do >100 000 komórek/mm³. W przypadku 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 cisplatyną i 5-fluorouracyłem (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 cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz: odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem 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 DOCETAXEL KABI w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetaksem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania oraz podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/mm³

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

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

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 neutrofili występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Można zastosować kolejny cykl leczenia docetaksem u pacjenta, jeśli liczba neutrofili osiągnie wartość ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jeśli 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 żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, produkt leczniczy 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. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

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).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplwnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 działań 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 pacjentów 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 produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT 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 zaburzeniami czynności 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 docetakselu (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 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 w trakcie leczenia oceniać następnie czynność serca (np. co 3 miesiące), tak, aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5-fluorouracylem i(lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyn, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Objawy takie jak wczesny 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 (CHF, ang. Congestive heart failure)

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu (TAX 327) raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co 3 tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co 3 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.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetakselem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

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

zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 395 mg alkoholu (etanolu) w każdym 1 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Podanie produktu leczniczego jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy rozważyć stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Opisy przypadków u dorosłych pacjentów wskazują na wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po podaniu łącznej dawki dobowej 35-40 mg/kg mc.

U noworodków dawki powyżej 80 mg/kg mc. na dobę powodowały ciężką (powodującą zgon) hepatotoksyczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania docetakselu z inhibitorami CYP3A4 częstość występowania działań niepożądanych może wzrosnąć, w wyniku spowolnionego metabolizmu.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do znacznego zmniejszenia klirensu docetakselu o 49%.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Docetaksel jest metabolizowany przez CYP3A4, a prednizon indukuje CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż brak jest potwierdzonych formalnie możliwych interakcji docetakselu w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje ze

związkami 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 produktów leczniczych. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujących docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i niedopuszczenia do poczęcia dziecka oraz zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie w przypadku wystąpienia takiej sytuacji .

Ze względu na ryzyko genotoksyczności docetakselu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni otrzymujący docetaksel przed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym, należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym 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 należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (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 niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów 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 otrzymujących leczenie skojarzone 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).

W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą

częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

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 produktu leczniczego (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 zaburzenia płytki paznokciowej 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 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% 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 wyłysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w leczeniu raka piersi.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania Niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%), niedokrwistość (G3/4: 9,4%), gorączka neutropeniczna, trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%), biegunka (G3/4: 6,2%), wymioty (G3/4: 5%), zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie przypadki: 0,4%), odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%), ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<1%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania Niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%), niedokrwistość (G3/4: 6,9%), trombocytopenia (G4:0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4:2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%), wymioty (G3/4: 7,6%), biegunka (G3/4: 6,4%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 0,7%), odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej 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%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi.

Zaburzenia serca

Donoszono o wystąpieniu objawów niewydolności serca u 2,2% pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem, w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących sam docetaksel. W grupie pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem 64% otrzymywało wcześniej antracyklinę jako leczenie 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 docetakselem (23% w porównaniu z 17%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania Niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: <1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%), niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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%), zaburzenia płytki paznokciowej (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry, wysypka rumieniowata (G3/4: <1%), odbarwienie paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%), bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%), ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%), gorączka (G3/4: 1%), zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%), obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg, ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%), zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		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)	Złuszcząca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%), bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z zastosowaniem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%), niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ($\geq$ G3: 2%) ^a , ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%), kaszel (G3: 0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%), zapalenie jamy ustnej (G3: 0%), zaparcia (G3: 0%), nudności (G3: 1%), niestrawność, ból brzucha (G3: 0%), wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a , zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%), objawy grypopodobne (G3: 0%), osłabienie (G3: 0%), zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%), kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia (G3: 0%), hipofosfatemia (G3-4: 1%), hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym produktem leczniczym DOCETAXEL KABI 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	Zakażenie (G3/4: 2,4%), infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%), neutropenia (G3/4: 59,2%), trombocytopenia (G3/4: 1,6%), Gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%), senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%), zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%), wymioty (G3/4: 4,2%), biegunka (G3/4: 3,4%), zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się : <0,3%), zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%),		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	zaburzenia płytki paznokciowej (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%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 na 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 na 736 pacjentów (87,6 %) w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana ogólnego okresu obserwacji wyniosła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5%) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/ zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów (0,4 %) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1 %) w ramieniu FAC. Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC.

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

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania Niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią, zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%), neutropenia (G3/4: 83,2%), trombocytopenia (G3/4: 8,8%), gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania Niepożądane	Częste działania niepożądane
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%), zaburzenia płytki paznokciowej (G3/4: 0,7%), złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%), gorączka (G3/4: 2,3%), zatrzymanie płynów (ciężkie/ stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakoraka żołądka.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem (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	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	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 ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%), wymioty (G3/4: 8,4%), biegunka (G3/4: 6,8%), zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 12,0%), zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%), ból brzucha (G3/4: 1,2%), krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%), wysypka ze świądem	Suchość skóry, złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%), gorączka (G3/4: 3,6%), zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%), obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarniczego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów

złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczali w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania 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 występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetaksem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetaksem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i(lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu zgłaszano występowanie skórnych objawów, w tym wysypek pęcherzowych, takich jak rumień wielopostaciowy i ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynacznienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynacznienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 przypadku 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 przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany.

Kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentek w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji, w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (2 razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano 2 analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po

400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji, po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentek z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

		Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67 - 1,112	0,2746

* współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjentki 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 docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentek 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 pacjentek 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 3 tygodnie.

Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogeny (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% pacjentek otrzymujących FAC.

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

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

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC [współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 - 1,26, $p = 0,29$)]. Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między 2 grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

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

Analizy podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek 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 pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (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 progesteronowi,

^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 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentek 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 pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, 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 3 pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoksyczności (w tym 3 przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Podczas tych 2 badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, 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 docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W 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 (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (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 4 zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u 3 pacjentek z powodu zastoinowe niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

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

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

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*).

„nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*).

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

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 docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. 2 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 1-godzinny wlew dożylny 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 znacząco dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie przeciwbólowych produktów leczniczych z grupy morfiny (p < 0,01), przeciwbólowych produktów leczniczych niemorficznych (p < 0,01), innych produktów leczniczych 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 (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny w skojarzeniu z karboplatyną (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.

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
Całkowity czas przeżycia (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik 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	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) 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 (KPS). 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

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX 327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli,
- docetaksel 30 mg/m² pc. 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 2 razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu 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 ze strony guza	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

† - Stratyfikowany test log-rank

* - 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.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- tylko standardowe leczenie.

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 362 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardowym leczeniem, 724 otrzymało standardowe leczenie jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetaksem niż w grupie z wyłącznie leczeniem standardowym, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do leczenia standardowego (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z leczeniem standardowym w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE).

Punkt końcowy	Docetaksel + standardowe leczenie	Standardowe leczenie
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
Wartość p ^a	0,005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); miejscowa progresja choroby, progresja choroby w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.

Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu fazy III (CHAARTED). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- monoterapia ADT.

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności ramienia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (CHAARTED).

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)		
Wszyscy pacjenci	57,6	44,0
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	49,1-72,8	34,4-49,1
	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
Wartość p ^a	0,0003	--
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p [*]	P<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

* Wartość p dla celów opisowych.

** Odpowiedź PSA: odpowiedź antygenu specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią Badacza).

Gruczołakorak żołądka

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

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczołakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana TTP (miesiące)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*wartość p	0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	18,4	8,8
Współczynnik ryzyka	1,293	
(95% CI)	(1,041-1,606)	
* wartość p	0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

* Nie stratyfikowany test log-rank,

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 (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 2 ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w 2 wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w 2 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 i (lub) hyperfrakcjonowanych (2 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 cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, 2 razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). 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)	0,70 (0,55-0,89)	
* wartość p	0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** wartość p	0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
(95% CI)	0,006	
*** wartość p		
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%)	0,006	
(95% CI)		
*** wartość p		
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące)	n = 28 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
(95% CI)		
Współczynnik ryzyka	0,72	
(95% CI)	(0,52-0,99)	
** wartość p	0,0457	

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

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

**Test log-rank

***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 (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) 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 (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 3 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 3 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 3 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 5 doby. Cykle powtarzano co 3 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, karboplatyna (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-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana całkowitego czasu 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)	71,8	64,2

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
na chemioterapię (%) (95% CI)	(65,8 - 77,2)	(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

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α β i γ (końcowe) wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i pomiędzy 11,1 godziny a 17,5 godziny, w przypadku pobrania próbek do 24 godzin. W dodatkowym badaniu oceniającym farmakokinetykę docetakselu w podobnych dawkach (75 – 100 mg/m² pc.), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący pomiędzy 91 a 120 godzin. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h. µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego produktu leczniczego między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U 3 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 3 innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Dokсорubicyna

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

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie genotoksyczne w mechanizmie aneugenicznym w testach: mikrojądrowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojądrowym 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Bezwodny etanol
Bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec” z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego zawierająca 1 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

DOCETAXEL KABI jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi produktami leczniczymi zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiołka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

W przypadku przechowywania fiołek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Kabi pozostawić przez 5 minut w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiołka produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcia (szybkie podanie) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzyć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.10.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolka zawierająca 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z koncentratem zawiera 2 ml bezwodnego etanolu (1,58 g).

Jeden ml koncentratu zawiera 520 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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).

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

DOCETAXEL KABI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

DOCETAXEL KABI 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 cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

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 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, 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).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon podawany doustnie w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidzie w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 2 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 kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Gruczołakorak żółdka

Zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie, trwającym 1 godzinę, a następnie podawanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba produkty lecznicze podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co 3 tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 5 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 nienadający 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 1 do 4 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 neutrofili wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż 1 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 docetakselu 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 docetakselu do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\,000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu 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 kapecytabiny.
- 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, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności 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 przypadku wystąpienia, pomimo podawania G-CSF, neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W przypadku 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 neutrofili nie zwiększy się do >1500 komórek/mm³ i płytek do >100 000 komórek/mm³. W przypadku 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 cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

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

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz: odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >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 DOCETAXEL KABI w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetaksem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania oraz podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/mm³

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

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

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 neutrofili występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Można zastosować kolejny cykl leczenia docetaksem u pacjenta, jeśli liczba neutrofili osiągnie wartość ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jeśli 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 żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, produkt leczniczy 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. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

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).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 działań 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 pacjentów 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 produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT 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 zaburzeniami czynności 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 docetakselu (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 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 w trakcie leczenia oceniać następnie czynność serca (np. co 3 miesiące), tak, aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraakonazol, klarytromycyn, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Objawy takie jak wczesny 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 (CHF, ang. Congestive heart failure)

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu (TAX 327) raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co 3 tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co 3 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.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetakselem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

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

zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 1,58 g alkoholu (etanolu) w każdym 4 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Podanie produktu leczniczego jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy rozważyć stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Opisy przypadków u dorosłych pacjentów wskazują na wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po podaniu łącznej dawki dobowej 35-40 mg/kg mc.

U noworodków dawki powyżej 80 mg/kg mc. na dobę powodowały ciężką (powodującą zgon) hepatotoksyczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania docetakselu z inhibitorami CYP3A4 częstość występowania działań niepożądanych może wzrosnąć, w wyniku spowolnionego metabolizmu.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do znacznego zmniejszenia klirensu docetakselu o 49%.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Docetaksel jest metabolizowany przez CYP3A4, a prednizon indukuje CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż brak jest potwierdzonych formalnie możliwych interakcji docetakselu w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje ze związkami 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, dokсорubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych produktów leczniczych. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetaksem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetaksem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujących docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i niedopuszczenia do poczęcia dziecka oraz zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie w przypadku wystąpienia takiej sytuacji.

Ze względu na ryzyko genotoksyczności docetakselu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetaksem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetaksem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni otrzymujący docetaksel przed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8).

W związku z powyższym, należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym 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 należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (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 niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofili 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 otrzymujących leczenie skojarzone 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).

W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

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 produktu leczniczego (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 zaburzenia płytki paznokciowej charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%, w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%), niedokrwistość (G3/4: 8,9%), gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu Nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze krwi, krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%), biegunka (G3/4: 4%), nudności (G3/4: 4%), wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%), ból brzucha (ciężkie: 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%), zaburzenia płytki paznokciowej (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%)	

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% 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 wyłysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%), niedokrwistość (G3/4: 10,8%), trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%), zapalenie jamy ustnej	Zaparcia

	(G3/4: 1,7%), wymioty (G3/4: 0,8%), biegunka (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia skóry i tkanki Podskórnej	Łysienie, odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowoskieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%), ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia Pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%), biegunka (G3/4: 6,2%), wymioty (G3/4: 5%), zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie przypadki: 0,4%), odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia		Bóle mięśni	

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia Pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%), niedokrwistość (G3/4: 6,9%), trombocytopenia (G4:0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4:2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%), wymioty (G3/4: 7,6%), biegunka (G3/4: 6,4%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 0,7%), odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu Chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%), gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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	
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	Letarg

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
	piersiowej, dreszcze	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej (G3/4: <1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%), niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%), zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%), parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy, ból głowy (G3/4: <1%), neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%), kaszel (G3/4: <1%), krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%), biegunka (G3/4: 14%), nudności (G3/4: 6%), wymioty (G3/4: 4%), zaparcia (G3/4: 1%), ból brzucha (G3/4: 2%), niestrawność	Ból nadbrzusza, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%), łysienie (G3/4: 6%), zaburzenia płytki paznokciowej (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry, wysypka rumieniowata (G3/4: <1%), odbarwienie paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%), bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%), ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%), gorączka (G3/4: 1%), zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%), obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg, ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%), zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		Osłabienie czynności lewej komory serca (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa (G3/4: 0%), duszność (G3/4: 0,6%), kaszel (G3/4: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 2,4%), biegunka (G3/4: 1,2%), zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła (G3/4: 0,9%), wymioty (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zmiany w obrębie paznokci (niezbyt ciężkie)	Złuszczająca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%), bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z zastosowaniem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%), niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ($\geq$ G3: 2%) ^a , ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%), kaszel (G3: 0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%), zapalenie jamy ustnej (G3: 0%), zaparcia (G3: 0%), nudności (G3: 1%), niestrawność, ból brzucha (G3: 0%), wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a , zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%), objawy grypopodobne (G3: 0%), osłabienie (G3: 0%), zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%), kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia (G3: 0%), hipofosfatemia (G3-4: 1%), hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym produktem leczniczym DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną 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	Zakażenie (G3/4: 2,4%), infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%), neutropenia (G3/4: 59,2%), trombocytopenia (G3/4: 1,6%), Gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%), senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%), zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%), wymioty (G3/4: 4,2%), biegunka (G3/4: 3,4%), zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się <0,3%), zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%), zaburzenia płytki paznokciowej (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	Oslabienie (G3/4: 10,0%),		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
podania	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%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca. W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 na 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 na 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana ogólnego okresu obserwacji wyniosła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/ zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC.

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

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolaka 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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%), nudności (G3/4: 16%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%), wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %), ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%), zapalenie przełyku/ dysfagia/ bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/ świąd (G3/4: 0,7%), zaburzenia płytki paznokciowej (G3/4: 0,7%), złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%), gorączka (G3/4: 2,3%), zatrzymanie płynów (ciężkie/ stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ zaburzenia węchu, obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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 ruchowa (G3/4: 0,4%)	

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarniczego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania 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 występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu zgłaszano występowanie skórnych tocznia rumieniowatego, wysypek pęcherzowych, takich jak rumień wielopostaciowy i ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynaczynienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu docetakselu w innym miejscu). Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki zaburzeń równowagi elektrolitowej. Zgłaszano przypadki występowania hiponatremii w większości związanej z odwodnieniem, wymiotami oraz zapaleniem płuc. Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 przypadku 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 przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany.
Kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się

w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Produkt leczniczy ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentek w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji, w zależności od 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-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie ciprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (2 razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano 2 analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji, po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentek z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

		Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67 - 1,112	0,2746

* współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjentki 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 docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentek 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 pacjentek 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 3 tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogeny (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% pacjentek otrzymujących FAC.

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

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

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC [współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 - 1,26, $p = 0,29$)]. Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między 2 grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

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

Analizy podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek 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 pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (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 progesteronowi,

^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 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentek 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 pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, 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 3 pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoksyczności (w tym 3 przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W grupie pacjentek po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetaksel 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 docetaksel zaoferowano 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 2 badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksel w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, 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 docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W 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 kardiotoksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (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 4 zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u 3 pacjentek z powodu zastoinowe niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

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

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

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*).

„nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*).

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

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 docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetaksem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w 1-godzinym 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 docetaksem 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 znacząco dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetaksem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie przeciwbólowych produktów leczniczych z grupy morfiny ($p < 0,01$), przeciwbólowych produktów leczniczych niemorficznych ($p < 0,01$), innych produktów leczniczych związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetaksem 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 (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml/min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Całkowity czas przeżycia (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik 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	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) 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 (KPS). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX 327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli,
- docetaksel 30 mg/m² pc. 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 2 razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu 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 ze strony guza	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

† - Stratyfikowany test log-rank

* - 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 podawanym co tydzień.

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

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wielośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- tylko standardowe leczenie.

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 362 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardowym leczeniem, 724 otrzymało standardowe leczenie jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetakselem niż w grupie z wyłącznie leczeniem standardowym, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do leczenia standardowego (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z leczeniem standardowym w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE).

Punkt końcowy	Docetaksel + standardowe leczenie	Standardowe leczenie
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
Wartość p ^a	0,005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); miejscowa progresja choroby, progresja choroby w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.

Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu fazy III (CHAARTED). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- monoterapia ADT.

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności ramienia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (CHAARTED).

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)		
Wszyscy pacjenci	57,6	44,0
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	49,1-72,8	34,4-49,1
95% CI	0,61	--
Wartość p ^a	(0,47-0,80)	--
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p [*]	P<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

* Wartość p dla celów opisowych.

** Odpowiedź PSA: odpowiedź antygenu specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią Badacza).

Gruzołakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS >70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m² pc.w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę,

przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze statystycznie dłuższym TTP ($p = 0,0004$) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było statystycznie 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*wartość p	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)	1,293 (1,041-1,606)	
* wartość p	0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

* Nie stratyfikowany test log-rank,

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

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

Uaktualnienie analizy przeżycia przeprowadzono po okresie obserwacji, którego średni czas wynosił 41,6 miesiąca. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy, jednakże wyniki były stałe 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 (QoL) oraz korzyści klinicznych stałe 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 2 ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w 2 wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu

wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w 2 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 i (lub) hyperfrakcjonowanych (2 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 antybiotyki cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, 2 razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). 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)	0,70 (0,55-0,89)	
* wartość p	0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** wartość p	0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące) (95% CI)	n = 28 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka	0,72	

(95% CI)	(0,52-0,99)
** wartość p	0,0457

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

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

**Test log-rank

***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 (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) 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 (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 3 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 3 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 3 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 5 doby. Cykle powtarzano co 3 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, karboplatyna (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 znamienne, 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-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana całkowitego czasu 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

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α β i γ (końcowe) wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i pomiędzy 11,1 godziny a 17,5 godziny, w przypadku pobrania próbek do 24 godzin. W dodatkowym badaniu oceniającym farmakokinetykę docetakselu w podobnych dawkach (75 – 100 mg/m² pc.), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący pomiędzy 91 a 120 godzin. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h. µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego produktu leczniczego między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U 3 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 3 innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

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 produktów leczniczych.

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie genotoksyczne w mechanizmie aneugenicznym w testach: mikrojądrowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojądrowym 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80

Bezwodny etanol

Bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec” z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru niebieskiego, zawierająca 4 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

DOCETAXEL KABI jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi produktami leczniczymi zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Kabi pozostawić przez 5 minut w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (szybkie podanie) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzyć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolka zawierająca 6 ml koncentratu zawiera 120 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z koncentratem zawiera 3 ml bezwodnego etanolu (2,37 g).

Jeden ml koncentratu zawiera 520 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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).

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

DOCETAXEL KABI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołak raka żołądka

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

Rak głowy i szyi

DOCETAXEL KABI 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 cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

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 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, 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).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon podawany doustnie w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidzie w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 2 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 kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Grucolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie, trwającym 1 godzinę, a następnie podawanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba produkty lecznicze podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co 3 tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 5 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 nienadający 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 1 do 4 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 neutrofili wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż 1 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 docetakselu 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 docetakselu do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\,000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu 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 kapecytabiny.
- 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, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracyłem

W przypadku wystąpienia, pomimo podawania G-CSF, neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W przypadku 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 neutrofili nie zwiększy się do >1500 komórek/mm³ i płytek do >100 000 komórek/mm³. W przypadku 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 cisplatyną i 5-fluorouracyłem (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 cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz: odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem 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 DOCETAXEL KABI w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetaksem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania oraz podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/mm³.

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

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

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 neutrofili występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Można zastosować kolejny cykl leczenia docetaksem u pacjenta, jeśli liczba neutrofili osiągnie wartość ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/ mm^3 przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jeśli 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 żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, produkt leczniczy 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. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

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).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych

i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 działań niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropenicza, 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 pacjentów 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 produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT 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 zaburzeniami czynności 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 docetakselu (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 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 w trakcie leczenia oceniać następnie czynność serca (np. co 3 miesiące), tak, aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyn, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Objawy takie jak wczesny 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 (CHF, ang. Congestive heart failure)

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu (TAX 327) raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co 3 tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co 3 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.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetakselem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

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

zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 2,37 g alkoholu (etanolu) w każdym 6 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Podanie produktu leczniczego jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy rozważyć stosowanie u kobiet w ciąży lub karmących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Opisy przypadków u dorosłych pacjentów wskazują na wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po podaniu łącznej dawki dobowej 35-40 mg/kg mc.

U noworodków dawki powyżej 80 mg/kg mc. na dobę powodowały ciężką (powodującą zgon) hepatotoksyczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania docetakselu z inhibitorami CYP3A4 częstość występowania działań niepożądanych może wzrosnąć, w wyniku spowolnionego metabolizmu.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do znacznego zmniejszenia klirensu docetakselu o 49%.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Docetaksel jest metabolizowany przez CYP3A4, a prednizon indukuje CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu. Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż brak jest potwierdzonych formalnie możliwych interakcji docetakselu w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje ze związkami 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 produktów leczniczych. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetaksem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetaksem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujących docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i niedopuszczenia do poczęcia dziecka oraz zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie w przypadku wystąpienia takiej sytuacji.

Ze względu na ryzyko genotoksyczności docetakselu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetaksem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetaksem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni otrzymujący docetaksel przed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym, należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym 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 należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem),
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (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 niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów 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 otrzymujących leczenie skojarzone 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).

W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

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 produktu leczniczego (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 zaburzenia płytki paznokciowej 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 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%, w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%), niedokrwistość (G3/4: 8,9%), gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu	Nadwrażliwość		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
immunologicznego	(G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% 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%), zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%), ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%), G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<3%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% 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 wyłysienia po zaprzestaniu leczenia.

W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%), niedokrwistość (G3/4: 9,4%), gorączka neutropeniczna, trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%), biegunka (G3/4: 6,2%), wymioty (G3/4: 5%), zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie przypadki: 0,4%), odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%), ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<1%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%), gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, dreszcze	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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

wcześniejszej antracyklinę jako leczenie adjuwantowe w porównaniu z 55% w grupie otrzymującej tylko docetaksel.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%), zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		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)	Złuszcząca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%), bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z zastosowaniem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%), niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (G3: 1%)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ($\geq$ G3: 2%) ^a , ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%), kaszel (G3: 0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%), zapalenie jamy ustnej (G3: 0%), zaparcia (G3: 0%), nudności (G3: 1%), niestrawność, ból brzucha (G3: 0%), wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a , zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%), objawy grypopodobne (G3: 0%), osłabienie (G3: 0%), zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%), kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia (G3: 0%), hipofosfatemia (G3-4: 1%), hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym produktem leczniczym DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną 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	Zakażenie (G3/4: 2,4%), infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%), neutropenia (G3/4: 59,2%), trombocytopenia (G3/4: 1,6%), Gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia	Brak łaknienia		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
metabolizmu i odżywiania	(G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%), senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%), zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%), wymioty (G3/4: 4,2%), biegunka (G3/4: 3,4%), zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się: <0,3%), zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%), zaburzenia płytki paznokciowej (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%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 na 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 na 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%)

w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/ zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC.

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

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w gruczolakoraka żołądka.

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ zaburzenia węchu, obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%), biegunka (G3/4: 2,9%), wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia, zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 0,6%), ból brzucha, niestrawność, krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem, suchość skóry, złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia		Bóle mięśni (G3/4:	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
mięśniowoszkietowe i tkanki łącznej		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 ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia 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%),	Niestrawność (G3/4: 0,8%), ból brzucha (G3/4: 1,2%), krwawienie z przewodu	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 12,0%), zaparcie (G3/4: 0,4%)	pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%), wysypka ze świądem	Suchość skóry, złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%), gorączka (G3/4: 3,6%), zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%), obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarnicznego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania 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 występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetaksem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu zgłaszano występowanie skórnych objawów rumieniowatego, wysypek pęcherzowych, takich jak rumień wielopostaciowy i ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynaczynienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami

żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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 przypadku 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 przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany.

Kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano *in vitro* w testach na 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 glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Produkt leczniczy ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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 pacjentek w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji, w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (2 razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano 2 analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji, po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS). Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentek z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

		Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008

4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67 - 1,112	0,2746
----	-----	------	-----------	--------	------	--------------	--------

* współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjentki 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 docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentek w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (521 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 3 tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u 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% pacjentek otrzymujących FAC.

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

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

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC [współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 - 1,26, p = 0,29)]. Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między 2 grupami.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0.91, 95% CI (0.63-1.32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

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

Analizy podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek 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 pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (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	69/294	0,606	0,0072

	(14,8%)	(23,5%)	(0,42-0,877)	
--	---------	---------	--------------	--

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 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentek 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 pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, 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 3 pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoksyczności (w tym 3 przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Podczas tych 2 badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, 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 kardiotoksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (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 4 zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u 3 pacjentek z powodu zastoinowe niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

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

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

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*).

„nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*).

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

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 1-godzinny wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. 2 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 1-godzinny 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 znacznie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie przeciwbólowych produktów leczniczych z grupy morfiny ($p < 0,01$), przeciwbólowych produktów leczniczych niemorficznych ($p < 0,01$), innych produktów leczniczych 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 (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml/min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik 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	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) 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 (KPS). 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

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX 327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli,
- docetaksel 30 mg/m² pc. 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 2 razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu 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	-

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
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 ze strony guza	12,1	8,2	6,6
	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

† - Stratyfikowany test log-rank

* - 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 podawanym co tydzień. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ogólnej jakości życia pomiędzy badanymi grupami.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wielośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- tylko standardowe leczenie.

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 362 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardowym leczeniem, 724 otrzymało standardowe leczenie jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetakselem niż w grupie z wyłącznie leczeniem standardowym, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do leczenia standardowego (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z leczeniem standardowym w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE).

Punkt końcowy	Docetaksel + standardowe leczenie	Standardowe leczenie
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
Wartość p ^a	0,005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); miejscowa progresja choroby, progresja choroby w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.

Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu fazy III (CHAARTED). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- monoterapia ADT.

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności ramienia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (CHAARTED).

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)		
Wszyscy pacjenci	57,6	44,0
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	49,1-72,8	34,4-49,1
	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
Wartość p ^a	0,0003	--

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p ^a	P<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

* Wartość p dla celów opisowych.

** Odpowiedź PSA: odpowiedź antygeny specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią Badacza).

Gruczołakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii 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 statystycznie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było statystycznie 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*wartość p	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)	1,293 (1,041-1,606)	
* wartość p	0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

* Nie stratyfikowany test log-rank,
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 (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 2 ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w 2 wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w 2 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 i (lub) hyperfrakcjonowanych (2 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 antybiotyki cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, 2 razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). 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) * wartość p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ** wartość p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI) *** wartość p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) *** wartość p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące) (95% CI)	n = 28 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ** wartość p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Test log-rank

***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 (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) 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 (SCCHN) określano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do 3 godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co 3 tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do 3 godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do 5 doby. Cykle powtarzano co 3 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, karboplatyna (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-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana całkowitego czasu 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

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α β i γ (końcowe) wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i pomiędzy 11,1 godziny a 17,5 godziny, w przypadku pobrania próbek do 24 godzin. W dodatkowym badaniu oceniającym farmakokinetykę docetakselu w podobnych dawkach (75 – 100 mg/m² pc.), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący pomiędzy 91 a 120 godzin. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h. µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego produktu leczniczego między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U 3 pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem ^{14}C . Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i 3 innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

U niewielkiej liczby pacjentów ($n = 23$), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa $\geq 2,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity produktu leczniczego 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.

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

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 produktów leczniczych.

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie genotoksyczne w mechanizmie aneugenicznym w testach: mikrojąderekowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojąderekowym 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Bezwodny etanol
Bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu "flurotec" z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru czerwonego, zawierająca 6 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

DOCETAXEL KABI jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi produktami leczniczymi zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Kabi pozostawić przez 5 minut w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (szybkie podanie) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolka zawierająca 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z koncentratem zawiera 4 ml bezwodnego etanolu (3,16 g).

Jeden ml koncentratu zawiera 520 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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).

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

DOCETAXEL KABI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołak raka żołądka

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

Rak głowy i szyi

DOCETAXEL KABI 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 cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

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 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, 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).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon podawany doustnie w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidzie w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 2 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 kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Gruczołakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie, trwającym 1 godzinę, a następnie podawanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba produkty lecznicze podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co 3 tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 5 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 nienadający 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 1 do 4 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 neutrofili wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż 1 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 docetakselu 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 docetakselu do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\,000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu 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 kapecytabiny.
- 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, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności 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 przypadku wystąpienia, pomimo podawania G-CSF, neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W przypadku 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 neutrofili nie zwiększy się do >1500 komórek/mm³ i płytek do >100 000 komórek/mm³. W przypadku 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 cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

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

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz: odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >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 DOCETAXEL KABI w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania oraz podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/ mm^3

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów, o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/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 neutrofili 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. Można zastosować kolejny cykl leczenia docetakselem u pacjenta, jeśli liczba neutrofili osiągnie wartość ≥ 1500 komórek/ mm^3 (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/ mm^3 przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jeśli 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 żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, produkt leczniczy 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. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

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).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki kropkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych działań 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 pacjentów 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 produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT 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 zaburzeniami czynności 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 docetakselu (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 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 w trakcie leczenia oceniać następnie czynność serca (np. co 3 miesiące), tak, aby wykryć ewentualnie

rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z dokсорubicyną, 5 fluorouracyłem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyn, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Objawy takie jak wczesny 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 (CHF, ang. Congestive heart failure)

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu raka (TAX 327) gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co 3 tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co 3 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.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetakselem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

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

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 3,16 g alkoholu (etanolu) w każdych 8 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Podanie produktu leczniczego jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy rozważyć stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Opisy przypadków u dorosłych pacjentów wskazują na wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po podaniu łącznej dawki dobowej 35-40 mg/kg mc.

U noworodków dawki powyżej 80 mg/kg mc. na dobę powodowały ciężką (powodującą zgon) hepatotoksyczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania docetakselu z inhibitorami CYP3A4 częstość występowania działań niepożądanych może wzrosnąć, w wyniku spowolnionego metabolizmu.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do znacznego zmniejszenia klirensu docetakselu o 49%.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Docetaksel jest metabolizowany przez CYP3A4, a prednizon indukuje CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż brak jest potwierdzonych formalnie możliwych interakcji docetakselu w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje ze związkami 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 produktów leczniczych. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujących docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i niedopuszczenia do poczęcia dziecka oraz zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie w przypadku wystąpienia takiej sytuacji.

Ze względu na ryzyko genotoksyczności docetakselu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni otrzymujący docetaksel przed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym, należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym 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 należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem),
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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 niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów 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 otrzymujących leczenie skojarzone 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).

W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

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 produktu leczniczego (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 zaburzenia płytki paznokciowej 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 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%, w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%), niedokrwistość (G3/4: 8,9%), gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca	Niewydolność

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
		(G3/4: 0,7%)	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%), zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%), ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%), G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<3%), G3/4 zwiększenie aktywności ALAT (<2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% 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 wyłysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%), niedokrwistość (G3/4: 9,4%), gorączka neutropeniczna, trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%), biegunka (G3/4: 6,2%), wymioty (G3/4: 5%), zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie przypadki: 0,4%), odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%), ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<1%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%), gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, dreszcze	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%), zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		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)	Złuszcząca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%), bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z zastosowaniem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%), niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność (G3: 1%)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ($\geq$ G3: 2%) ^a , ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%), kaszel (G3: 0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%), zapalenie jamy ustnej (G3: 0%), zaparcia (G3: 0%), nudności (G3: 1%), niestrawność, ból brzucha (G3: 0%), wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a , zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%), objawy grypopodobne (G3: 0%), osłabienie (G3: 0%), zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%), kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia (G3: 0%), hipofosfatemia (G3-4: 1%), hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym produktem leczniczym DOCETAXEL KABI 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	Zakażenie (G3/4: 2,4%), infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%), neutropenia (G3/4: 59,2%), trombocytopenia (G3/4: 1,6%), Gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu Immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%), zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%), wymioty (G3/4: 4,2%), biegunka (G3/4: 3,4%), zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się : <0,3%), zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%), zaburzenia płytki paznokciowej (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%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca. W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 na 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 na 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana ogólnego okresu obserwacji wyniosła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji

(mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/ zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC.

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

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w gruczolakoraka żołądka.

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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	Zakażenie		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Pasożytnicze	(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, obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%), biegunka (G3/4: 2,9%), wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia, zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 0,6%), ból brzucha, niestrawność, krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem, suchość skóry, 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,		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	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 ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia Sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia 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	

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 ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%), gorączka (G3/4: 3,6%), zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%), obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarniczego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończonych zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania 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 występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienne zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu zgłaszano występowanie skórnych tocznia rumieniowatego, wysypek pęcherzowych, takich jak rumień wielopostaciowy i ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynacznienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynacznienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 przypadku 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 przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany.

Kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano *in vitro* w testach na 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 glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Produkt leczniczy ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentek w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji, w zależności od 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 pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (2 razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano 2 analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji, po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentek z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
		Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67 - 1,112	0,2746

* współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjentki 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 docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentek 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 pacjentek 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 3 tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u 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% pacjentek otrzymujących FAC.

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

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

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC [współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 - 1,26, p = 0,29)]. Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między 2 grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

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

Analizy podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek 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 pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (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 progesteronowi,

^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 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentek 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 pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, 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 3 pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoksyczności (w tym 3 przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Podczas tych 2 badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, 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 docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W 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 (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (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 4 zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u 3 pacjentek z powodu zastoinowe niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

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

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

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*).

„nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*).

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

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 docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetaksem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w 1-godzinny 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 docetaksem 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 znacząco dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetaksem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie przeciwbólowych produktów leczniczych z grupy morfiny ($p < 0,01$), przeciwbólowych produktów leczniczych niemorficznych ($p < 0,01$), innych produktów leczniczych związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetaksem 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 (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml/min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Całkowity czas przeżycia (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik 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	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) 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 (KPS). 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

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX 327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli,
- docetaksel 30 mg/m² pc. 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 2 razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu 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 ze strony guza	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

† - Stratyfikowany test log-rank

* - 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.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wielośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- tylko standardowe leczenie.

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 362 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardowym leczeniem, 724 otrzymało standardowe leczenie jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetaksem niż w grupie z wyłącznie leczeniem standardowym, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do leczenia standardowego (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z leczeniem standardowym w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE).

Punkt końcowy	Docetaksel + standardowe leczenie	Standardowe leczenie
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
Wartość p ^a	0,005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); miejscowa progresja choroby, progresja choroby w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.

Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu fazy III (CHAARTED). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- monoterapia ADT.

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności leczenia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (CHAARTED).

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)		
Wszyscy pacjenci	57,6	44,0
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	49,1-72,8	34,4-49,1
	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
Wartość p ^a	0,0003	--
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p [*]	P<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

^{*} Wartość p dla celów opisowych.

^{**} Odpowiedź PSA: odpowiedź antygenu specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią Badacza).

Gruczołakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie

otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii 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 statystycznie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było statystycznie 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*wartość p	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)	1,293 (1,041-1,606)	
* wartość p	0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

* Nie stratyfikowany test log-rank,
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 istotnej 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 (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 2 ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce

75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w 2 wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w 2 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 i (lub) hyperfrakcjonowanych (2 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 antybiotyki cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, 2 razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). 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)	0,70 (0,55-0,89)	
* wartość p	0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** wartość p	0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	

Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące) (95% CI)	n = 28 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
** wartość p	0,0457	

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

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

**Test log-rank

***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 (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) 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 (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 3 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 3 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 3 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 5 doby. Cykle powtarzano co 3 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, karboplatyna (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 statystycznie 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 o 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 istotna, 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-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana całkowitego czasu 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

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy 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 pomiędzy 11,1 godziny a 17,5 godziny, w przypadku pobrania próbek do 24 godzin. W dodatkowym badaniu oceniającym farmakokinetykę docetakselu w podobnych dawkach (75 – 100 mg/m² pc.), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący pomiędzy 91 a 120 godzin. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartymentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h. µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego produktu leczniczego między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U 3 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 3 innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

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 produktów leczniczych.

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie genotoksyczne w mechanizmie aneugenicznym 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80

Bezwodny etanol

Bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec” z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru żółtego, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

DOCETAXEL KABI jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi produktami leczniczymi zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Kabi pozostawić przez 5 minut w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (szybkie podanie) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzyć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017 r.

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego).

Fiolka zawierająca 9 ml koncentratu zawiera 180 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z koncentratem zawiera 4,5 ml bezwodnego etanolu (3,55 g).

Jeden ml koncentratu zawiera 520 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI 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).

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

DOCETAXEL KABI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołak raka żołądka

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

Rak głowy i szyi

DOCETAXEL KABI 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 cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

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 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, 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).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon podawany doustnie w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i cyklofosfamidzie w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 2 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 kapecytabiny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Gruczołakorak żółdka

Zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie, trwającym 1 godzinę, a następnie podawanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba produkty lecznicze podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni, pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co 3 tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 przeciwwymiotne produkty lecznicze 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 5 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 nienadający 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 1 do 4 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 neutrofili wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż 1 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 docetakselu 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 docetakselu do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła $< 25\,000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu 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 kapecytabiny.
- 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, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności 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 przypadku wystąpienia, pomimo podawania G-CSF, neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W przypadku 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 neutrofili nie zwiększy się do >1500 komórek/mm³ i płytek do >100 000 komórek/mm³. W przypadku 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 cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

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

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz: odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka 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 DOCETAXEL KABI w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania oraz podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/mm³

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów, o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/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 neutrofili 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. Można zastosować kolejny cykl leczenia docetakselem u pacjenta, jeśli liczba neutrofili osiągnie wartość ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jeśli 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 żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, produkt leczniczy 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. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

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).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 działań 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 pacjentów 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 produktu leczniczego i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT 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 zaburzeniami czynności 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 docetakselu (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 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 w trakcie leczenia oceniać następnie czynność serca (np. co 3 miesiące), tak, aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyn, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Objawy takie jak wczesny 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 (CHF, ang. Congestive heart failure)

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

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

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu (TAX 327) raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co 3 tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetaksellem co 3 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.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetaksellem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

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

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 3,55 g alkoholu (etanolu) w każdym 9 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Podanie produktu leczniczego jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy rozważyć stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Opisy przypadków u dorosłych pacjentów wskazują na wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po podaniu łącznej dawki dobowej 35-40 mg/kg mc.

U noworodków dawki powyżej 80 mg/kg mc. na dobę powodowały ciężką (powodującą zgon) hepatotoksyczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania docetakselu z inhibitorami CYP3A4 częstość występowania działań niepożądanych może wzrosnąć, w wyniku spowolnionego metabolizmu.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym u 7 pacjentów jednoczesne podawanie docetakselu z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do znacznego zmniejszenia klirensu docetakselu o 49%.

Farmakokinetykę docetakselu w obecności prednizonu badano u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Docetaksel jest metabolizowany przez CYP3A4, a prednizon indukuje CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu. Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż brak jest potwierdzonych formalnie możliwych interakcji docetakselu w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje ze związkami 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 produktów leczniczych. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujących docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i niedopuszczenia do poczęcia dziecka oraz zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie w przypadku wystąpienia takiej sytuacji.

Ze względu na ryzyko genotoksyczności docetakselu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni otrzymujący docetaksel przed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym, należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetaksem w leczeniu skojarzonym z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym 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 należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym 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 otrzymujących docetaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (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 niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów 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 otrzymujących leczenie skojarzone 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 docetaksem w monoterapii.

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

W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetaksem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetaksem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

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 produktu leczniczego (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 zaburzenia płytki paznokciowej 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 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbýt 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%)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% 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%), zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%), ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%), G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<3%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% 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 wyłysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną w leczeniu raka piersi.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%), niedokrwistość (G3/4: 9,4%), gorączka neutropeniczna, trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
206Zaburzenia 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, zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie przypadki: 0,4%), odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%), ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%), G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<1%), G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (<1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raku piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania Niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%), gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, dreszcze	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego
DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%), zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia serca		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)	Złuszcząca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%), bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z zastosowaniem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%), niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ($\geq$ G3: 2%) ^a , ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%), kaszel (G3: 0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%), zapalenie jamy ustnej (G3: 0%), zaparcia (G3: 0%), nudności (G3: 1%), niestrawność, ból brzucha (G3: 0%), wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a , zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%), objawy grypopodobne (G3: 0%), osłabienie (G3: 0%), zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%), kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia (G3: 0%), hipofosfatemia (G3-4: 1%), hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym produktem leczniczym DOCETAXEL KABI 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	Zakażenie (G3/4: 2,4%), infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%), neutropenia (G3/4: 59,2%), trombocytopenia (G3/4: 1,6%), Gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%), senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%)	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%), zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%), wymioty (G3/4: 4,2%), biegunka (G3/4: 3,4%), zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się: <0,3%), zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%), zaburzenia płytki paznokciowej (G3/4: 0,4%)		

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: 0,7%), 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%)	

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

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca. W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 na 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 na 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.

Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana ogólnego okresu obserwacji wyniosła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316 obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/ zespoły mielodysplastyczne

Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat).

Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów (0,3%) w ramieniu TAC i u 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC.

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

Powikłania związane z neutropenią

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w gruczolakoraka żołądka.

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

w miejscu podania	gorączka (G3/4: 2,3%), zatrzymanie płynów (ciężkie/ stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	
-------------------	---	--

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 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	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/ zaburzenia węchu, obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%), biegunka (G3/4: 2,9%), wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia, zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 0,6%), ból brzucha, niestrawność, krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem, suchość skóry, 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	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%),	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	węchu (G3/4: 0,4%), obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%), wymioty (G3/4: 8,4%), biegunka (G3/4: 6,8%), zapalenie przełyku/ dysfagia/ ból podczas połykania (G3/4: 12,0%), zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%), ból brzucha (G3/4: 1,2%), krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%), wysypka ze świądem	Suchość skóry, złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%), gorączka (G3/4: 3,6%), zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%), obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarnicznego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem. Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania 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 występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetaksem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetaksem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu zgłaszano występowanie skórnych tocznia rumieniowatego, wysypek pęcherzowych, takich jak rumień wielopostaciowy i ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia (częstość nieznana).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynaczynienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 przypadku 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 przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany.

Kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z dokсорubicyną 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 pacjentek w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS $\geq 80\%$. Po stratyfikacji, w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu dokсорubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnej wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentkom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentkom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacyne doustnie w dawce 500 mg (2 razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano 2 analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszystkie pacjentki zgłosiły się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji, po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS), a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentek otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentkami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentek z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentek z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

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

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

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
		Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =
Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67 - 1,112	0,2746

* współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjentki 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 docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, które kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentek 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 pacjentek 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 3 tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentek. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u 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% pacjentek otrzymujących FAC.

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

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

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC [współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46 - 1,26, $p = 0,29$)]. Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między 2 grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

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

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

Analizy podgrupy – badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek 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 pacjentek spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

Podgrupy	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC) (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 progesteronowi,

^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 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentek 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 pacjentek po niepowodzeniu leczenia alkilującymi produktami leczniczymi, 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 3 pacjentek (2%) otrzymujących docetaksel z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoksyczności (w tym 3 przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

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

Podczas tych 2 badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek, 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 docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W 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 kardiotoksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥ 20% (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF ≥ 30% (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardiotoksyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano 4 zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u 3 pacjentek z powodu zastoinowe niewydolności serca).

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

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

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

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

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*).

„nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹ Pełna analiza (*intent-to-treat*).

² Oszacowana mediana czasu przeżycia.

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 docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetaksem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny 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 docetaksem 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 znacząco dłuższy

w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie przeciwbólowych produktów leczniczych z grupy morfiny ($p < 0,01$), przeciwbólowych produktów leczniczych niemorfinowych ($p < 0,01$), innych produktów leczniczych 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 (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml/min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Całkowity czas przeżycia (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik 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	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

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

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) 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 (KPS). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

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

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX 327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS ≥ 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli,
- docetaksel 30 mg/m² pc. 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 2 razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co 3 tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co 3 tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu 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 ze strony guza	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

† - Stratyfikowany test log-rank

* - 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 podawanym co tydzień.

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

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- tylko standardowe leczenie.

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 362 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardowym leczeniem, 724 otrzymało standardowe leczenie jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetakselem niż w grupie z wyłącznie leczeniem standardowym, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do leczenia standardowego (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z leczeniem standardowym w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE).

Punkt końcowy	Docetaksel + standardowe leczenie	Standardowe leczenie
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
Wartość p ^a	0,005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); miejscowa progresja choroby, progresja choroby w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.

Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wielośrodkowym badaniu fazy III (CHAARTED). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli,
- monoterapia ADT.

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności ramienia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (CHAARTED).

Punkt końcowy	Docetaksel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	57,6	44,0
Wszyscy pacjenci	49,1-72,8	34,4-49,1
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
Wartość p ^a	0,0003	--
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p [*]	P<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź ^{**} po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

^{*} Wartość p dla celów opisowych.

^{**} Odpowiedź PSA: odpowiedź antygenu specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią Badacza).

Gruczołakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolaka żołądka z przerzutami, w tym gruczolaka 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 statystycznie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było statystycznie 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 gruczolakiem 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*wartość p	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)	1,293 (1,041-1,606)	
*wartość p	0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

* Nie stratyfikowany test log-rank,
CI oznacza przedział ufności (ang. *confidence interval*).

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

Uaktualnienie analizy przeżycia przeprowadzono po okresie obserwacji, którego średni czas wynosił 41,6 miesiąca. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy, jednakże wyniki były stałe 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 (QoL) oraz korzyści klinicznych stałe 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 2 ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w 2 wymiarach o $\geq 25\%$) po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Produkty lecznicze w tym schemacie podawano co 3 tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w 2 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 i (lub) hyperfrakcjonowanych (2 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 cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, 2 razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). 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) * wartość p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ** wartość p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI) *** wartość p	67,8 (60,4-74,6) 0,006	53,6 (46,0-61,0)
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

(95% CI) *** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię +/- radioterapię (miesiące) (95% CI)	n = 28 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ** wartość p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Test log-rank

***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 (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) 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 (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 3 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 3 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 3 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 5 doby. Cykle powtarzano co 3 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, karboplatyna (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 statystycznie 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 o 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 istotna, 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-FU n = 255	Cisplatyna + 5-FU n = 246
Mediana całkowitego czasu 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

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano produkt leczniczy 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 (końcowe) wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i pomiędzy 11,1 godziny a 17,5 godziny, w przypadku pobrania próbek do 24 godzin. W dodatkowym badaniu oceniającym farmakokinetykę docetakselu w podobnych dawkach (75 – 100 mg/m² pc.), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący pomiędzy 91 a 120 godzin. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlew dożylny średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h. µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego produktu leczniczego między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U 3 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 3 innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zatrzymanie płynów

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

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

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 produktów leczniczych.

Kapecytabina

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

Cisplatyna

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

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie genotoksyczne w mechanizmie aneugenicznym w testach: mikrojądrowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojądrowym 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80

Bezwodny etanol

Bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

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

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec” z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru pomarańczowego, zawierająca 9 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

DOCETAXEL KABI jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produktu leczniczego DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi produktami leczniczymi zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu leczniczego Docetaxel Kabi pozostawić przez 5 minut w temperaturze poniżej 25°C. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiołka produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce produktu leczniczego DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość produktu leczniczego DOCETAXEL KABI koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (szybkie podanie) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu leczniczego DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017 r.

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Jedna fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80, bezwodny etanol (dalsze informacje, patrz ulotka) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka 20 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Fiolka do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

20 mg/1 ml

6. INNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80, bezwodny etanol (dalsze informacje, patrz ulotka) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka 80 mg/4 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Fiolka do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

80 mg/4 ml

6. INNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Jedna fiolka z 6 ml koncentratu zawiera 120 mg docetakselu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80, bezwodny etanol (dalsze informacje, patrz ulotka) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka 120 mg/6 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Fiolka do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

120 mg/6 ml

6. INNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Jedna fiolka z 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80, bezwodny etanol (dalsze informacje, patrz ulotka) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka 160 mg/8 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Fiolka do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

160 mg/8 ml

6. INNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Jedna fiolka z 9 ml koncentratu zawiera 180 mg docetakselu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80, bezwodny etanol (dalsze informacje, patrz ulotka) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka 180 mg/9 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Fiolka do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/770/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

180 mg/9 ml

6. INNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI
3. Jak stosować DOCETAXEL KABI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to DOCETAXEL KABI, jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksanami.

DOCETAXEL KABI jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno 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 DOCETAXEL KABI może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI

Kiedy nie stosować leku DOCETAXEL KABI:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku DOCETAXEL KABI zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku DOCETAXEL KABI. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku DOCETAXEL KABI oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym leku DOCETAXEL KABI to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem DOCETAXEL KABI zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.
- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku DOCETAXEL KABI należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

DOCETAXEL KABI zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt poniżej "DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)".

DOCETAXEL KABI a inne leki

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że DOCETAXEL KABI lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku DOCETAXEL KABI NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia kobieta nie powinna zająć w ciążę. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ DOCETAXEL KABI może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem DOCETAXEL KABI.

Jeśli DOCETAXEL KABI przyjmuje mężczyzna, to nie powinien zostawać ojcem oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 395 mg alkoholu (etanolu) w każdym 1 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego leku jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Alkohol w tym leku może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

DOCETAXEL KABI zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 520 mg polisorbátu 80 w każdym ml. Polisorbáty mogą wpływać na czynność wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI zostanie podany przez personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

DOCETAXEL KABI zostanie podany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem DOCETAXEL KABI. W szczególności, należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku DOCETAXEL KABI są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W przypadku przyjmowania leku DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasilona.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku DOCETAXEL KABI mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza,
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- bezsenność,
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni,
- ból głowy,
- zmiana odczuwania smaku,
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu,
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki,
- duszność,
- upośledzenie drożności nosa, zapalenie gardła i nosa, kaszel,
- krwawienie z nosa,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia,
- ból brzucha,
- niestrawność,
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić); W niektórych przypadkach (częstość nieznana) obserwowano trwałą utratę włosów.
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowie),
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska,
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości,
- zmiana cyklu lub brak miesiączki,
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych,
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę,
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grzybica jamy ustnej,
- odwodnienie,
- zawroty głowy,
- zaburzenia słuchu,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca,
- niewydolność serca,
- zapalenie przełyku,
- suchość w ustach,
- trudności lub ból podczas przełykania,
- krwotok,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi),
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca),
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,

- zakrzepy krwi,
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz trudności w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których terapia docetakselem jest stosowana razem z radioterapią),
- zapalenie płuc (zakażenie płuc),
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu),
- niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk plamki żółtej),
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej),
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji,
- chłoniak nieziarniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi,
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksycznie rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozlegle łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka),
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi,
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstytucję/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym lek należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę.

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

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI jeśli widoczne są oznaki rozkładu leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera DOCETAXEL KABI

- Substancją czynną leku jest docetaksel bezwodny. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.
- Ponadto lek zawiera polisorbat 80 i bezwodny etanol (patrz punkt 2.) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

Jak wygląda DOCETAXEL KABI i co zawiera opakowanie

DOCETAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego, zawierająca 1 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę zawierającą 1 ml koncentratu (20 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA LEKU DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem

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

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Leku DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 20 mg/1 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Na przykład uzyskanie dawki 140 mg docetakselu wymaga użycia 7 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Odpowiednią ilość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiołce leku DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml wynosi 20 mg/ml.

- Odpowiednią objętość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a lek należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.
- Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).
- Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich leków do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji leku DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie

Wszystkie materiały, użyte do rozcieńczenia i podania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI
3. Jak stosować DOCETAXEL KABI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to DOCETAXEL KABI, jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksanami.

DOCETAXEL KABI jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno 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 DOCETAXEL KABI może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI

Kiedy nie stosować leku DOCETAXEL KABI:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku DOCETAXEL KABI zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku DOCETAXEL KABI. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku DOCETAXEL KABI oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym leku DOCETAXEL KABI to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem DOCETAXEL KABI zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.
- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku DOCETAXEL KABI należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

DOCETAXEL KABI zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt poniżej "DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)".

DOCETAXEL KABI a inne leki

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że DOCETAXEL KABI lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku DOCETAXEL KABI NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia kobieta nie powinna zajść w ciążę. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ DOCETAXEL KABI może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem DOCETAXEL KABI.

Jeśli DOCETAXEL KABI przyjmuje mężczyzna, to nie powinien zostawać ojcem oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 1,58 g alkoholu (etanolu) w każdych 4 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego leku jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Alkohol w tym leku może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

DOCETAXEL KABI zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 520 mg polisorbátu 80 w każdym ml. Polisorbáty mogą wpływać na czynność wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI zostanie podany przez personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

DOCETAXEL KABI zostanie podany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem DOCETAXEL KABI. W szczególności, należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W przypadku jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku DOCETAXEL KABI są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W przypadku przyjmowania leku DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasilona.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku DOCETAXEL KABI mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza,
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- bezsenność,
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni,
- ból głowy,
- zmiana odczuwania smaku,
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu,
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki,
- duszność,
- upośledzenie drożności nosa, zapalenie gardła i nosa, kaszel,
- krwawienie z nosa,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia,
- ból brzucha,
- niestrawność,
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić).
W niektórych przypadkach (częstość nieznana) obserwowano trwałą utratę włosów.
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowie),
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska,
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości,
- zmiana cyklu lub brak miesiączki,
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych,
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę,
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grzybica jamy ustnej,
- odwodnienie,
- zawroty głowy,
- zaburzenia słuchu,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca,
- niewydolność serca,
- zapalenie przełyku,
- suchość w ustach,
- trudności lub ból podczas przełykania,
- krwotok,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi),
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca),
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,

- zakrzepy krwi,
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz trudności w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których terapia docetakselem jest stosowana razem z radioterapią),
- zapalenie płuc (zakażenie płuc),
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu),
- niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk plamki żółtej),
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej).
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji,
- chłoniak nieziarniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi,
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozległa łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka),
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi,
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstytucje/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym lek należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę.

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

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI jeśli widoczne są oznaki rozkładu leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera DOCETAXEL KABI

- Substancją czynną leku jest docetaksel bezwodny. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.
- Ponadto lek zawiera polisorbat 80 i bezwodny etanol (patrz punkt 2.) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

Jak wygląda DOCETAXEL KABI i co zawiera opakowanie

DOCETAXEL KABI, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru niebieskiego, zawierająca 4 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę zawierającą 4ml koncentratu (80 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA LEKU DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem

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

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Leku DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 80 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Na przykład uzyskanie dawki 140 mg docetakselu wymaga użycia 7 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Odpowiednią ilość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiolce leku DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml wynosi 20 mg/ml.

- Odpowiednią objętość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a lek należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.
- Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).
- Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich leków do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji leku DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzyć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie

Wszystkie materiały, użyte do rozcieńczenia i podania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DOCETAXEL KABI, 120 mg/6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI
3. Jak stosować DOCETAXEL KABI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to DOCETAXEL KABI, jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksanami.

DOCETAXEL KABI jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno 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 DOCETAXEL KABI może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI

Kiedy nie stosować leku DOCETAXEL KABI:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku DOCETAXEL KABI zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku DOCETAXEL KABI. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku DOCETAXEL KABI oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym leku DOCETAXEL KABI to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem DOCETAXEL KABI zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.
- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku DOCETAXEL KABI należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

DOCETAXEL KABI zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt poniżej "DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)".

DOCETAXEL KABI a inne leki

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że DOCETAXEL KABI lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku DOCETAXEL KABI NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia kobieta nie powinna zająć w ciążę. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ DOCETAXEL KABI może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem DOCETAXEL KABI.

Jeśli DOCETAXEL KABI przyjmuje mężczyzna, to nie powinien zostawać ojcem oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 2,37 g alkoholu (etanolu) w każdych 6 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego leku jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Alkohol w tym leku może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

DOCETAXEL KABI zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 520 mg polisorbátu 80 w każdym ml. Polisorbáty mogą wpływać na czynność wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI zostanie podany przez personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

DOCETAXEL KABI zostanie podany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem DOCETAXEL KABI. W szczególności, należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W przypadku jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku DOCETAXEL KABI są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W przypadku przyjmowania leku DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasiloną.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku DOCETAXEL KABI mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza,
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- bezsenność,
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni,
- ból głowy,
- zmiana odczuwania smaku,
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu,
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki,
- duszność,
- upośledzenie drożności nosa, zapalenie gardła i nosa, kaszel,
- krwawienie z nosa,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia,
- ból brzucha,
- niestrawność,
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić).
W niektórych przypadkach (częstość nieznana) obserwowano trwałą utratę włosów,
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowie),
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska,
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości,
- zmiana cyklu lub brak miesiączki,
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych,
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę,
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grzybica jamy ustnej,
- odwodnienie,
- zawroty głowy,
- zaburzenia słuchu,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca,
- niewydolność serca,
- zapalenie przełyku,
- suchość w ustach,
- trudności lub ból podczas przełykania,
- krwotok,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi),
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca),
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,

- zakrzepy krwi,
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz trudności w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których terapia docetakselem jest stosowana razem z radioterapią),
- zapalenie płuc (zakażenie płuc),
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu),
- niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk plamki żółtej),
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej).
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji
- chłoniak nieziarniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi,
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozległa łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka),
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi,
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstytucje/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym lek należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę.

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

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI jeśli widoczne są oznaki rozkładu leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera DOCETAXEL KABI

- Substancją czynną leku jest docetaksel bezwodny. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.
- Ponadto lek zawiera polisorbat 80 i bezwodny etanol (patrz punkt 2.) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

Jak wygląda DOCETAXEL KABI i co zawiera opakowanie

DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru czerwonego, zawierająca 6 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę zawierającą: 6ml koncentratu (120 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA LEKU DOCETAXEL KABI 120/ 6ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem

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

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Leku DOCETAXEL KABI, 120/ 6ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 120/ 6ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Na przykład uzyskanie dawki 140 mg docetakselu wymaga użycia 7 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Odpowiednią ilość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiolce leku DOCETAXEL KABI 120/ 6ml, wynosi 20 mg/ml.

- Odpowiednią objętość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a lek należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.
- Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).
- Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich leków do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji leku DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie

Wszystkie materiały, użyte do rozcieńczenia i podania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DOCETAXEL KABI, 160 mg/8 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI
3. Jak stosować DOCETAXEL KABI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to DOCETAXEL KABI, jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksanami.

DOCETAXEL KABI jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno 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 DOCETAXEL KABI może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI

Kiedy nie stosować leku DOCETAXEL KABI:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku DOCETAXEL KABI zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku DOCETAXEL KABI. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku DOCETAXEL KABI oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym leku DOCETAXEL KABI to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem DOCETAXEL KABI zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.
- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku DOCETAXEL KABI należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

DOCETAXEL KABI zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt poniżej "DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)".

DOCETAXEL KABI a inne leki

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że DOCETAXEL KABI lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku DOCETAXEL KABI NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia kobieta nie powinna zająć w ciążę. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ DOCETAXEL KABI może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem DOCETAXEL KABI.

Jeśli DOCETAXEL KABI przyjmuje mężczyzna, to nie powinien zostawać ojcem oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 3,16 g alkoholu (etanolu) w każdych 8 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego leku jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Alkohol w tym leku może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

DOCETAXEL KABI zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 520 mg polisorbátu 80 w każdym ml. Polisorbáty mogą wpływać na czynność wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI zostanie podany przez personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

DOCETAXEL KABI zostanie podany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem DOCETAXEL KABI. W szczególności, należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W przypadku jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku DOCETAXEL KABI są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W przypadku przyjmowania leku DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasilona.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku DOCETAXEL KABI mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza,
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- bezsenność,
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni,
- ból głowy,
- zmiana odczuwania smaku,
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu,
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki,
- duszność,
- upośledzenie drożności nosa, zapalenie gardła i nosa, kaszel,
- krwawienie z nosa,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia,
- ból brzucha,
- niestrawność,
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić). W niektórych przypadkach (z częstością nieznaną) obserwowano trwałą utratę włosów.
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowie),
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska,
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości,
- zmiana cyklu lub brak miesiączki,
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych,
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę,
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grzybica jamy ustnej,
- odwodnienie,
- zawroty głowy,
- zaburzenia słuchu,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca,
- niewydolność serca,
- zapalenie przełyku,
- suchość w ustach,
- trudności lub ból podczas przełykania,
- krwotok,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi),
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca),
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,

- zakrzepy krwi,
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz trudności w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których terapia docetakselem jest stosowana razem z radioterapią),
- zapalenie płuc (zakażenie płuc),
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu),
- niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk plamki żółtej),
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej).
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji,
- chłoniak nieziarniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi,
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozległa łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka),
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi,
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstytucje/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym lek należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę.

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

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI jeśli widoczne są oznaki rozkładu leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera DOCETAXEL KABI

- Substancją czynną leku jest docetaksel bezwodny. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.
- Ponadto lek zawiera polisorbat 80 i bezwodny etanol (patrz punkt 2.) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

Jak wygląda DOCETAXEL KABI i co zawiera opakowanie

DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru żółtego, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę zawierającą 8ml koncentratu (160 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA LEKU DOCETAXEL KABI 160mg/ 8ml, KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem

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

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Leku DOCETAXEL KABI 160mg/ 8ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 160mg/ 8ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Na przykład uzyskanie dawki 140 mg docetakselu wymaga użycia 7 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Odpowiednią ilość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiolce leku DOCETAXEL KABI, 160mg/ 8ml, wynosi 20 mg/ml.

- Odpowiednią objętość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierającym 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. W przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a lek należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.
- Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).
- Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich leków do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji leku DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie

Wszystkie materiały, użyte do rozcieńczenia i podania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DOCETAXEL KABI, 180 mg/9 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI
3. Jak stosować DOCETAXEL KABI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DOCETAXEL KABI i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to DOCETAXEL KABI, jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksanami.

DOCETAXEL KABI jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno 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 DOCETAXEL KABI może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca DOCETAXEL KABI może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi DOCETAXEL KABI podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DOCETAXEL KABI

Kiedy nie stosować leku DOCETAXEL KABI:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku DOCETAXEL KABI zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku DOCETAXEL KABI. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku DOCETAXEL KABI oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym leku DOCETAXEL KABI to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem DOCETAXEL KABI zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.
- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku DOCETAXEL KABI należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce szpitalnemu lub pielęgniarce.

DOCETAXEL KABI zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt poniżej "DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)".

DOCETAXEL KABI a inne leki

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że DOCETAXEL KABI lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku DOCETAXEL KABI NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia kobieta nie powinna zajść w ciążę. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ DOCETAXEL KABI może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem DOCETAXEL KABI.

Jeśli DOCETAXEL KABI przyjmuje mężczyzna, to nie powinien zostawać ojcem oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

DOCETAXEL KABI zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 3,55 g alkoholu (etanolu) w każdych 9 ml, co jest równoważne 39,5% w/v. Ilość alkoholu w dawce 9 ml tego leku jest równoważna 88,9 ml piwa lub 35,6 ml wina.

Alkohol w tym leku może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

DOCETAXEL KABI zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 520 mg polisorbátu 80 w każdym ml. Polisorbáty mogą wpływać na czynność wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI zostanie podany przez personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

DOCETAXEL KABI zostanie podany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem DOCETAXEL KABI. W szczególności, należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku DOCETAXEL KABI są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W przypadku przyjmowania leku DOCETAXEL KABI w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasilona.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku DOCETAXEL KABI mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza,
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- bezsenność,
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni,
- ból głowy,
- zmiana odczuwania smaku,
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu,
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki,
- duszność,
- upośledzenie drożności nosa, zapalenie gardła i nosa, kaszel,
- krwawienie z nosa,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia,
- ból brzucha,
- niestrawność,
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić).
W niektórych przypadkach (częstość nieznana) obserwowano trwałą utratę włosów.
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowie),
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska,
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości,
- zmiana cyklu lub brak miesiączki,
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych,
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę,
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała,
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grzybica jamy ustnej,
- odwodnienie,
- zawroty głowy,
- zaburzenia słuchu,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca,
- niewydolność serca,
- zapalenie przełyku,
- suchość w ustach,
- trudności lub ból podczas przełykania,
- krwotok,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi),
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca),
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,

- zakrzepy krwi,
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz trudności w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których terapia docetakselem jest stosowana razem z radioterapią),
- zapalenie płuc (zakażenie płuc),
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu),
- niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk plamki żółtej),
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej).
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji,
- chłoniak nieziarniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi,
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksycznie rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozległa łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka),
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi,
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać DOCETAXEL KABI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstytucje/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym lek należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę.

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

Nie stosować leku DOCETAXEL KABI jeśli widoczne są oznaki rozkładu leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera DOCETAXEL KABI

- Substancją czynną leku jest docetaksel bezwodny. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego.
- Ponadto lek zawiera polisorbat 80 i bezwodny etanol (patrz punkt 2.) i bezwodny kwas cytrynowy (do ustalenia pH).

Jak wygląda DOCETAXEL KABI i co zawiera opakowanie

DOCETAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem.

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru pomarańczowego, zawierająca 9 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę zawierającą: 9 ml koncentratu (180 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA LEKU DOCETAXEL KABI 180mg/ 9ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z lekiem

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

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

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Leku DOCETAXEL KABI, 180mg/ 9ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

DOCETAXEL KABI, 180mg/ 9ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozcieńczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Na przykład uzyskanie dawki 140 mg docetakselu wymaga użycia 7 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Odpowiednią ilość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki.

Stężenie docetakselu w fiolce leku DOCETAXEL KABI, 180mg/ 9ml wynosi 20 mg/ml.

- Odpowiednią objętość leku DOCETAXEL KABI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) 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 przypadku konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie/ rozcieńczenie leku należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach, a lek należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.
- Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).
- Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich leków do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji leku DOCETAXEL KABI należy przed zastosowaniem obejrzeć – roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie

Wszystkie materiały, użyte do rozcieńczenia i podania leku muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.