ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka jednorazowego użytku TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat zawiera docetaksel (w postaci trójwodzianu) odpowiadający 20 mg docetakselu (bezwodnego). Lepki roztwór zawiera 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v w wodzie do wstrzykiwań (252 mg etanolu 95% v/v).
Polisorbat 80 (E433) 520 mg w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Koncentrat jest przezroczystym lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.
Rozpuszczalnik jest bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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).

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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.

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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 dwa 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 doustny deksametazon 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 jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

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

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

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

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

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

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.

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
  Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

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

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne
Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm^3.
U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm^3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające 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/m^2 pc. we wszystkich kolejnych cyklach (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m^2 pc.

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną
- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregokolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m^2 pc.

- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregokolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 i płytek do > 100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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 charakterystyki tych produktów leczniczych.

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których 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/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 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 TAXOTERE w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego TAXOTERE 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania
Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1 500 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 leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (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. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.
Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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-rozpływnej 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 być związane 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 otrzymanie diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka 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 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu 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 leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

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

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

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 plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, 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 progersją) 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. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (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 leku (patrz punkt 4.2).

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

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. 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 gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10 % większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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 zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła ≥ 10% wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v (alkohol), czyli do 252 mg etanolu 95% v/v w jednej fiolce rozpuszczalnika, co odpowiada jego zawartości w 6 ml piwa lub 2,6 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.

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

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 520 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie/depresja serca). W celu minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji.

Należy uwzględnić potencjalny wypływ polisorbatów na wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes w przypadku jednoczesnego stosowania leków przedłużających odstęp QT/QTc lub u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Polisorbaty mogą mieć wpływ na wątrobę. Opisy przypadków u dorosłych wskazują na początek wystąpienia objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) przy skumulowanej dawce dobowej wynoszącej 35-40 mg/kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4,

a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o 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

Kobietom w wieku rozrodczym oraz mężczyznom, otrzymującym docetaksel należy zalecić unikanie zajścia w ciążę i płodzenia dzieci oraz zalecić natychmiastowe poinformowanie 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 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.

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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 i na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwania 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/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania 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 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W 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/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 ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 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 leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%);	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego;	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
	ból	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 TAXOTERE 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/m^2 pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 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/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); Ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raku 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/m^2 pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem

zaobserwowano większą 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 TAXOTERE 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%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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 hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem TAXOTERE 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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (≥G3: 2%)[a] Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
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 TAXOTERE 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: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (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	Osłabienie (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 TAXOTERE 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 z 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.
Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 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 otrzymujacych 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 TAXOTERE 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%)
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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczanie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból 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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczanie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo 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	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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 żylne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczanie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki 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 drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu.
Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO).

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki 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 zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzkiem zgonu (częstość nieznana).
Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.
Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Po podaniu docetakselu występował skórny toczeń rumieniowaty, wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP).
Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia oraz przypadki łuszczycy, w tym przypadki nawrotu lub zaostrzenia istniejącej wcześniej łuszczycy (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 razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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 pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS ≥ 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/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Druga analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowanie ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili 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).

Końcową 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 pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami 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 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.

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

Podgrupy pacjentów 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	0,67-1,12	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.

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu TAXOTERE w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TAXOTERE w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (521 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. TAXOTERE był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropeniczenej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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 znamiennie 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 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 dwiema 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 pacjentów 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 pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	**Liczba pacjentów w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**95% CI**
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1. kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2. kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6

Stopień 2. Stopień 3.	216 259	0,77 0,59	0,46-1,3 0,39-0,9
Status menopauzalny Przed menopauzą Po menopauzie	 285 254	 0,64 0,72	 0,40-1 0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy
[a] guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

TAXOTERE w monoterapii

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

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

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

19 tygodni i 11 tygodni, p = 0,0004) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy, p = 0,01).

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

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna). 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 znamiennie 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 cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Reseach into the Tratment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

TAXOTERE w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii

w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny 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).

<u>*Niedrobnokomórkowy rak płuca*</u>

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (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 leków przeciwbólowych z grupy morfiny ($p < 0,01$), leków przeciwbólowych niemorfinowych ($p < 0,01$), innych leków związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2 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.

Taxotere 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 dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym 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/m^2 pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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 i 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/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

Wszystkie 3 schematy podawane były w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem podawanymi stale po 5 mg dwa razy na dobę.
Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie było znamiennie dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetakselem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy 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	12,1	8,2	6,6
współczynnik odpowiedzi ze strony guza	(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, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową 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 opieką standardową, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (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 opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
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); 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 (WYKRES). 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 lub 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	**Docetaxel + 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)	--

Punkt końcowy	Docetaxel + ADT	ADT bez leku
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).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc.w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5.91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38-10.58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Niestratyfikowany 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 dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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 (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamiennie dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, p = 0,0042 (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamiennie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p = 0,0128). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177**	**Cisplatyna + 5-FU n = 181**
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
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)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
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 leczona 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 znamiennie dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (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/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).
Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamiennie większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255**	**Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246**
Mediana 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*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TAXOTERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ (końcowej) 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/m^2), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminiacji 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/m^2 pc. w 1-godzinnym 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/m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

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 pacjentów 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 leku 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 leków.

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.

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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z koncentratem:
Polisorbat 80 (E433)
Kwas cytrynowy.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:
Etanol 95%
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

- 2 lata.
- Roztwór wstępny: roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).
- Roztwór do infuzji: roztwór należy zużyć w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°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

Każdy blister zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem oraz
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

<u>TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</u>

Fiolka o objętości 7 ml z przezroczystego szkła typu I ze zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego.

Fiolka ta zawiera 0,5 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia 24,4 mg/0,61 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego, wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz "objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej objętości dołączonego rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg/0,5 ml.

<u>Fiolka z rozpuszczalnikiem</u>

Fiolka o objętości 7 ml z przezroczystego szkła typu I z przezroczystym, bezbarwnym zdejmowanym wieczkiem.

Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml 13% m/m roztworu etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań (objętość napełnienia 1,98 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

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

TAXOTERE 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 TAXOTERE, roztworu wstępnego 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

a) Przygotowanie roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

Za pomocą strzykawki z igłą, należy pobrać w warunkach aseptycznych całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE częściowo odwracając fiolkę.

Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu TAXOTERE.

Po wyjęciu strzykawki i igły z fiolki, uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 45 sekund. Nie wstrząsać.

Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), a następnie sprawdzić czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 5 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością polisorbatu 80 w składzie).

Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu ze odpowiedniej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając skalowanej strzykawki z igłą. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.

Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

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

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

Roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy zużyć w ciągu 4 godzin i należy go podawać w warunkach aseptycznych w 1-godzinnym wlewie dożylnym w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), w normalnych warunkach oświetlenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór wstępny oraz roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy obejrzeć przed zastosowaniem - roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopad 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUTKU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka jednorazowego użytku TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat zawiera docetaksel (w postaci trójwodzianu) odpowiadający 80 mg docetakselu (bezwodnego). Lepki roztwór zawiera 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v w wodzie do wstrzykiwań (932 mg etanolu 95% v/v).
Polisorbat 80 (E433) 2080 mg w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Koncentrat jest przezroczystym lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.
Rozpuszczalnik jest bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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).

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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.

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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 dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając jeden 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 doustny deksametazon 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 jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

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

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

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

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

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

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.

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
  Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

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

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne
Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm^3.
U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm^3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające 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/m^2 pc. we wszystkich kolejnych cyklach (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m^2 pc.

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną
- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregokolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m^2 pc.

- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregokolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 a płytek do > 100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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/zapalnie 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/zapalnie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

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

W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, 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/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi >1,5-krotnej wartości górnej granicy normy i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy > 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 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 TAXOTERE w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego TAXOTERE 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania
Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1 500 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 leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (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. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.
Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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-rozpływnej 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 być związane 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 otrzymanie diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu 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 leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

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

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

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 plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, 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 progersją) 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. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (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 leku (patrz punkt 4.2).

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

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. 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
W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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 zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła ≥ 10% wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v (alkohol), czyli do 932 mg etanolu 95% v/v w jednej filce rozpuszczalnika, co odpowiada jego zawartości w 23 ml piwa lub 9,5 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.

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

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 2080 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie/depresja serca). W celu minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji.

Należy uwzględnić potencjalny wypływ polisorbatów na wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes w przypadku jednoczesnego stosowania leków przedłużających odstęp QT/QTc lub u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Polisorbaty mogą mieć wpływ na wątrobę. Opisy przypadków u dorosłych wskazują na początek wystąpienia objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) przy skumulowanej dawce dobowej wynoszącej 35-40 mg/kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4,

a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo,* badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o 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

Kobietom w wieku rozrodczym oraz mężczyznom, otrzymującym docetaksel należy zalecić unikanie zajścia w ciążę i płodzenia dzieci oraz zalecić natychmiastowe poinformowanie 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 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.

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 docetakselprzed rozpoczęciem leczenia muszą uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 i na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwania 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/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc docetakselu w monoterapii
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną
- 332 pacjentów (TAX327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem)
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania 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 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W 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/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 ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 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 leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 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/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie przypadki: 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 TAXOTERE 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem

zaobserwowano większą 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 TAXOTERE 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%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: <1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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 hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem TAXOTERE 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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (≥G3: 2%)[a] Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
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 TAXOTERE 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: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym TAXOTERE 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 z 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.
Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 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 TAXOTERE 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%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%).
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczanie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
	(ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból 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%)	

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; złuszczanie się skóry (G3/4: 0,6%).	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo 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	Gorączka neutropeniczna	
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

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki 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 drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO).

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki 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 zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzkiem zgonu (częstość nieznana).
Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.
Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Po podaniu docetakselu występował skórny toczeń rumieniowaty, wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia oraz przypadki łuszczycy, w tym przypadki nawrotu lub zaostrzenia istniejącej wcześniej łuszczycy (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 razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD02

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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 pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS ≥ 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/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią, lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Druga analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowanie ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili 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).

Końcową 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 pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami 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 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.

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

Podgrupy pacjentów 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	0,67-1,12	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.

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu TAXOTERE w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TAXOTERE w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (521 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. TAXOTERE był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropeniczenej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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 znamiennie 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 dodatni trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był 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 dwiema 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 pacjentów 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 pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	**Liczba pacjentów w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**95% CI**
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1. kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2. kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2.	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3.	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy
[a] guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

TAXOTERE w monoterapii

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

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

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

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do

grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie.
Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p = 0,10), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p < 0,01) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p = 0,03).
Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23,0%).

TAXOTERE 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/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna). 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 znamiennie 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 cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Reseach into the Tratment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

TAXOTERE w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+,

a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny 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).

<u>*Niedrobnokomórkowy rak płuca*</u>

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tyg. i 7 tyg., a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (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 leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2 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.

Taxotere 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 III B 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 dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym 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/m^2 pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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 docetaksel 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 i 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/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy 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 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 podawanego co tydzień.

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

<u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami</u>

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, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową 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 opieką standardową,

z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).
Wyniki skuteczności u pacjentów 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 opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń[b]		
Mediana (miesiące) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0,66 (0,57-0,76) < 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); 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 androgenów (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu fazy III (WYKRES). 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 lub 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	Docetaxel + 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 0,61	34,4-49,1 --
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 na antygen specyficzny 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).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę,

przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5.91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38-10.58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Niestratyfikowany 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 dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle,

w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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 (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamiennie dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, p = 0,0042 (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamiennie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p = 0,0128). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

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

Współczynnik ryzyka	0,72
(95% CI)	(0,52-0,99)
** wartość p	0,0457

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + 5-FU
*Model Coxa (z uwzględnieniem poprawek na lokalizację guza pierwotnego, stadia kliniczne T i N oraz PSWHO)
**Test 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 leczona 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 znamiennie dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (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/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).
Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamiennie większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze

zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255**	**Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246**
Mediana 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*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TAXOTERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania

w fazach α, β i γ (końcowej) 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/m^2), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminiacji 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/m^2 pc. w 1-godzinnym 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/m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

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 pacjentów 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 leku 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 leków.

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.

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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z koncentratem:
Polisorbat 80 (E433)
Kwas cytrynowy.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:
Etanol 95%
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

- 3 lata
- Roztwór wstępny: roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

- Roztwór do infuzji: roztwór należy zużyć w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°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

Każdy blister zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem oraz
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

TAXOTERE 80 mg/2 ml, fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu I ze zdejmowanym wieczkiem koloru czerwonego.

Fiolka ta zawiera 2 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia 94,4 mg/2,36 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego, wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz "objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej objętości dołączonego rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, można pobrać z fiolki co najmniej 8 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 80 mg/2 ml.

Fiolka z rozpuszczalnikiem

Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu I z przezroczystym, bezbarwnym zdejmowanym wieczkiem.

Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 6 ml 13% m/m roztworu etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań (objętość napełnienia 7,33 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem TAXOTERE 80 mg/2 ml, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

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

TAXOTERE 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 TAXOTERE, roztworu wstępnego 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

a) Przygotowanie roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

Za pomocą strzykawki z igłą, należy pobrać w warunkach aseptycznych całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE częściowo odwracając fiolkę.

Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu TAXOTERE.

Po wyjęciu strzykawki i igły z fiolki uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 45 sekund. Nie wstrząsać.

Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), a następnie sprawdzić czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 5 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością polisorbatu 80 w składzie).

Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć go natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu z odpowiedniej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając skalowanej strzykawki z igłą. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.

Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

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

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

Roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy zużyć w ciągu 4 godzin i należy go podawać w warunkach aseptycznych w 1-godzinnym wlewie dożylnym w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), w normalnych warunkach oświetlenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór wstępny oraz roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy obejrzeć przed zastosowaniem - roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopad 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2006

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka z koncentratem zawiera 0,5 ml etanolu bezwodnego (395 mg).
Polisorbat 80 (E433) 540 mg w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Koncentrat jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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).

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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.

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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 dwa 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 doustny deksametazon 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 jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi
W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów

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

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

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

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

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

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.

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
  Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc.

w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

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

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne
Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm^3.
U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm^3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

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

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 i płytek do > 100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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 charakterystyki tych produktów leczniczych.

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których 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/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 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 TAXOTERE w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego TAXOTERE 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania
Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1 500 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii

z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (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. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.
Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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-rozpływnej 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 być związane 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 otrzymanie diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka 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 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu 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 leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć

ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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 plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, 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 progersją) 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 oraz 4 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (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 leku (patrz punkt 4.2).

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

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. 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 gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10 % większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 540 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie/depresja serca). W celu minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji.

Należy uwzględnić potencjalny wypływ polisorbatów na wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes w przypadku jednoczesnego stosowania leków przedłużających odstęp QT/QTc lub u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Polisorbaty mogą mieć wpływ na wątrobę. Opisy przypadków u dorosłych wskazują na początek wystąpienia objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) przy skumulowanej dawce dobowej wynoszącej 35-40 mg/kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

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

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o 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

Kobietom w wieku rozrodczym oraz mężczyznom, otrzymującym docetaksel należy zalecić unikanie zajścia w ciążę i płodzenia dzieci oraz zalecić natychmiastowe poinformowanie 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 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.

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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 i na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożadane.

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/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

- 332 pacjentów (TAX327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania 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 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W 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/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 ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 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:

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

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 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/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą 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 TAXOTERE 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		Kadydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%);
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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		
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 hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem TAXOTERE 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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (≥G3: 2%)[a] Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
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 TAXOTERE 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: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (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	Osłabienie (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 TAXOTERE 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 z 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.
Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 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 otrzymujacych 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 TAXOTERE 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%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%);

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból 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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczanie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo 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	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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 żylne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczanie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki 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 drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO).

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki 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 zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzkiem zgonu (częstość nieznana).
Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.
Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Po podaniu docetakselu występował skórny toczeń rumieniowaty, wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia oraz przypadki łuszczycy, w tym przypadki nawrotu lub zaostrzenia istniejącej wcześniej łuszczycy (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 razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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 pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS ≥ 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/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Druga analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowanie ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili 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).

Końcową 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 pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami 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 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.

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

Podgrupy pacjentów 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	0,67-1,12	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.

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu TAXOTERE w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TAXOTERE w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (521 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. TAXOTERE był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropeniczenej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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 10lat (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 znamiennie 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 dodatni trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był 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 dwiema 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 pacjentów 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 pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	**Liczba pacjentów w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**95% CI**
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1.kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2.kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2.	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3.	259	0,59	0,39-0,9

Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy
[a] guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

TAXOTERE w monoterapii

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna). 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 znamiennie 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 (LVE, 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 cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Reseach into the Tratment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

TAXOTERE w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel

z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny 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).

<u>*Niedrobnokomórkowy rak płuca*</u>

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (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 leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie

pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2 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.

Taxotere 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 dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym 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/m^2 pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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 i 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/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu przeżycia (miesiące) 95% CI	18,9 (17,0-21.2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (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	12,1	8,2	6,6
współczynnik odpowiedzi ze strony guza	(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 z 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, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową 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 opieką standardową, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).
Wyniki skuteczności u pacjentów 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 opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń[b]		
Mediana (miesiące) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0,66 (0,57-0,76) < 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); progresja choroby, w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenie 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 (WYKRES). 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 lub 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	Docetaxel + 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)
Wartość p[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).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc.w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5.91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38-10.58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Niestratyfikowany 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 dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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 (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamiennie dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, p = 0,0042 (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamiennie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p = 0,0128). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177**	**Cisplatyna + 5-FU n = 181**
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
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)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
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 leczona 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 znamiennie dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (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/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

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

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255**	**Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246**
Mediana 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*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TAXOTERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi,

niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ (końcowej) 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/m^2), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminiacji 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/m^2 pc. w 1-godzinnym 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/m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

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 pacjentów 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 leku 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 leków.

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.

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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80 (E433)
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy

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, odtworzenie 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 ciagu 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.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 7 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru zielonego i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego, zawierająca 1 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

TAXOTERE 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.

Jeśli fiolki są przechowywane w obniżonej temperaturze, potrzebną liczbę opakowań TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C.
Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 20 mg/1 ml wynosi 20 mg/ml.
Odpowiednią objętość TAXOTERE koncentratu 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopad 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUTKU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka z koncentratem zawiera 2 ml etanolu bezwodnego (1,58 g).
Polisorbat 80 (E433) 2160 mg w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Koncentrat jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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).

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE w skojarzeniu z terapią supresji androgenów (*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.

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.
W 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 doustny deksametazon 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 jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi
W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów

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

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

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

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

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

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.

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
  Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc.

w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

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

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne
Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm^3.
U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm^3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

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

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 i płytek do > 100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu. (Patrz punkt 4.4.).

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 charakterystyki tych produktów leczniczych.

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których 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/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i(lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 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 TAXOTERE w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego TAXOTERE 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania
Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1 500 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii

z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (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. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.
Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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-rozpływnej 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 być związane 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 otrzymanie diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka 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 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu 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 leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć

ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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 plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, 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 progersją) 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 oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia docetakselem. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz 4 miesiącepo zakończeniu leczenia docetakselem (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (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 leku (patrz punkt 4.2).

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

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. 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 gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10 % większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 1,58 g etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 40 ml piwa lub 17 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 2160 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie/depresja serca). W celu minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji.

Należy uwzględnić potencjalny wypływ polisorbatów na wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes w przypadku jednoczesnego stosowania leków przedłużających odstęp QT/QTc lub u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Polisorbaty mogą mieć wpływ na wątrobę. Opisy przypadków u dorosłych wskazują na początek wystąpienia objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) przy skumulowanej dawce dobowej wynoszącej 35-40 mg/kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

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

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o 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

Kobietom w wieku rozrodczym oraz mężczyznom, otrzymującym docetaksel należy zalecić unikanie zajścia w ciążę i płodzenia dzieci oraz zalecić natychmiastowe poinformowanie 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 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.

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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 i na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożadane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa we wszystkich wskazaniach

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

- 332 pacjentów (TAX327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania 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 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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/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 ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 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:

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości

charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem (patrz punkt 4.4).

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 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/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie przypadki: 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 TAXOTERE 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą 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 TAXOTERE 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%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: <1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: <1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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 hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem TAXOTERE 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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (≥G3: 2%)[a] Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
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 TAXOTERE 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: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4: 0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym TAXOTERE 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 z 744 pacjentów (92,3%) w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.
Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 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 u 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 TAXOTERE 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%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%).
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczanie się skóry (G3/4: 0%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu raka głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból 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; złuszczanie się skóry (G3/4: 0,6%).	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo 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	Gorączka neutropeniczna	
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 żylne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczanie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Opisywano przypadki 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 drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO).

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki 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 zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzkiem zgonu (częstość nieznana).
Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.
Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Po podaniu docetakselu występował skórny toczeń rumieniowaty, wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia oraz przypadki łuszczycy, w tym przypadki nawrotu lub zaostrzenia istniejącej wcześniej łuszczycy (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 razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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 pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS ≥ 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/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Druga analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowanie ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili 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).

Końcową 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 pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami 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 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.

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

Podgrupy pacjentów 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	0,67-1,12	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.

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

Dane z pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu TAXOTERE w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TAXOTERE w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (521 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. TAXOTERE był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropeniczenej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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 znamiennie 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 dodatni trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był 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 dwiema 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 pacjentów 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 pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	**Liczba pacjentów w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**95% CI**
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1. kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2. kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2.	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3.	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy
[a] guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

TAXOTERE w monoterapii

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

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

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

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna). 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 znamiennie 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 cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Reseach into the Tratment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

TAXOTERE w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+,

a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny 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).

<u>*Niedrobnokomórkowy rak płuca*</u>

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (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 leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2 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.

Taxotere 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 dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym 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/m^2 pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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

- docetaksel 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy 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	12,1	8,2	6,6
współczynnik odpowiedzi ze strony guza	(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, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową 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 opieką standardową, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).
Wyniki skuteczności u pacjentów 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 opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń[b]		
Mediana (miesiące) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0,66 (0,57-0,76) < 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: niewydolność 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); progresja choroby, w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenie 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 (WYKRES). 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 lub 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	Docetaxel + 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 0,61	34,4-49,1 --
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)
Wartość p[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).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka

żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc.w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5.91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38-10.58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Niestratyfikowany 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 dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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 (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamiennie dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, p = 0,0042 (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamiennie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p = 0,0128). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177**	**Cisplatyna + 5-FU n = 181**
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
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)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	

Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
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 leczona 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 znamiennie dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (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/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).
Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatynę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy

punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znamiennie większe (test log-rank, p = 0,0058) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znamienna, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank p = 0,004. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255**	**Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246**
Mediana całkowitgo 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*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TAXOTERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ (końcowej) 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/m^2), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminiacji 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/m^2 pc. w 1-godzinnym 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/m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

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 pacjentów 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 leku 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 leków.

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.

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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80 (E433)
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta
3 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, odtworzenie 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.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 7 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru fuksji i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru fuksji, zawierająca 4 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

TAXOTERE 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.

Jeśli fiolki są przechowywane w obniżonej temperaturze, potrzebną liczbę opakowań TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C.
Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 80 mg/4 ml wynosi 20 mg/ml.
Odpowiednią objętość TAXOTERE koncentratu 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopad 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2006

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

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka z koncentratem zawiera 4 ml etanolu bezwodnego (3,16 g).
Polisorbat 80 (E433) 4320 mg w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Koncentrat jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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).

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE w skojarzeniu z terapią supresji androgenów (*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.

Gruczolakorak żołądka

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

Rak głowy i szyi

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.
W przypadku opornego na kastrację raka 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 doustny deksametazon 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 jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi
W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów

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

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

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

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

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

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg /m2 co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
  Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m^2 pc.

w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

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

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

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne
Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm^3.
U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm^3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

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

W skojarzeniu z cisplatyną
U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm^3, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m^2 pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

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

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m^2 pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m^2 pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm^3 i płytek do > 100 000 komórek/mm^3. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

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 charakterystyki tych produktów leczniczych.

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których 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/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 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 TAXOTERE w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego TAXOTERE 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku.
U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania
Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1 500 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii

z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (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 profilaktyki pierwotnej 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. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.
Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. 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 złuszczaniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczanie, 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-rozpływnej 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 być związane 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 otrzymanie diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka 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 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu 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 leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć

ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

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 plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, 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 progersją) 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. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (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 leku (patrz punkt 4.2).

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

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)
Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. 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 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 gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10 % większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 3,16 g etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 80 ml piwa lub 33 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 4320 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Polisorbaty mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie/depresja serca). W celu minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji.

Należy uwzględnić potencjalny wypływ polisorbatów na wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes w przypadku jednoczesnego stosowania leków przedłużających odstęp QT/QTc lub u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Polisorbaty mogą mieć wpływ na wątrobę. Opisy przypadków u dorosłych wskazują na początek wystąpienia objawów hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) przy skumulowanej dawce dobowej wynoszącej 35-40 mg/kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

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

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto 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 żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o 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

Kobietom w wieku rozrodczym oraz mężczyznom, otrzymującym docetaksel należy zalecić unikanie zajścia w ciążę i płodzenia dzieci oraz zalecić natychmiastowe poinformowanie 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 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.

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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 i na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

- 332 pacjentów (TAX327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 W GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania 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 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Najczęstszymi działaniami 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/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 ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 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 leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m^2 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/m^2 pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m^2 pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raku 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); Ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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/m^2 pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą 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 TAXOTERE 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		Kadydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%);
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TAXOTERE 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		
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 hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem TAXOTERE 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%)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (≥G3: 2%)[a] Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
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 TAXOTERE 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: 2,2%)		
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: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (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	Osłabienie (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 TAXOTERE 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 z 744 (92,3%) pacjentów w ramieniu TAC i u 645 z 736 pacjentów (87,6%) w ramieniu FAC.
Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 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 u 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 otrzymujacych 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 TAXOTERE 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%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%);

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

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

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból 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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żylne (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczanie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo 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	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
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 żylne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczanie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki 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 drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka
Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO).

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki 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 zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzkiem zgonu (częstość nieznana).
Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit.
Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Po podaniu docetakselu występował skórny toczeń rumieniowaty, wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego wyłysienia oraz przypadki łuszczycy, w tym przypadki nawrotu lub zaostrzenia istniejącej wcześniej łuszczycy (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 razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczość kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

TAXOTERE 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 pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS ≥ 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/m^2 pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Druga analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowanie ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Końcową analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili 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).

Końcową 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 pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami 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 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.

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

Podgrupy pacjentów 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	0,70	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*****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.

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

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania produktu TAXOTERE w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii. 1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TAXOTERE w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m^2 pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m^2 pc. (521 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. TAXOTERE był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G -CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropeniczenej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

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 znamiennie 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 dodatni trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był 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 dwiema 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 pacjentów 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 pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	**Liczba pacjentów w grupie TAC**	**Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)**	
		Współczynnik ryzyka*	**95% CI**
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1. kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2. kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2.	216	0,77	0,46-1,3

Stopień 3.	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy
PR = receptor progesteronowy
[a] guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

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

TAXOTERE w monoterapii

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. (grupa badana), w porównaniu z doksorubicyną podawaną w dawce 60 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc. (grupa kontrolna). 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 znamiennie 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 cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).
W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Reseach into the Tratment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

TAXOTERE w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m^2 pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów

otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

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

TAXOTERE 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/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetakselem w monoterapii (w dawce 100 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną (p = 0,0126). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny 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 znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (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 leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p < 0,01), innych leków

związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/m^2 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.

Taxotere 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 dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym 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/m^2 pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m^2 pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzanego co 4 tygodnie.

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 i 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/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

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

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

Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy 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	12,1	8,2	6,6
współczynnik odpowiedzi ze strony guza	(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.

<u>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami</u>
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, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową 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 wyłącznie opieką standardową, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (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 opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń[b]		
Mediana (miesiące) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka 95% CI Wartość p[a]	0,66 (0,57-0,76) < 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); progresja choroby, w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenie 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 (WYKRES). 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 lub 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	**Docetaxel + 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)
Wartość p[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).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m^2 pc.w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m^2 pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m^2 pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamiennie dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamiennie dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5.91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI) Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	9,2 (8,38-10.58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
wartość p	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Niestratyfikowany 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 dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc., a następnie cisplatynę (P) w dawce 75 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m^2 pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej małej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25%) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o ≥ 25 %) 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 (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamiennie dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, p = 0,0042 (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) była także znamiennie większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (p = 0,0128). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177**	**Cisplatyna + 5-FU n = 181**
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
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)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** wartość p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
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 leczona 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 znamiennie dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (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/m^2 pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m^2 pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

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

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

Punkt końcowy	**Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255**	**Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246**
Mediana 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*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TAXOTERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi,

niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m^2 pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ (końcowej) 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/m^2), ale w dłuższym przedziale czasowym (ponad 22 dni), stwierdzono dłuższy średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminiacji 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/m^2 pc. w 1-godzinnym 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/m^2 pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

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

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 pacjentów 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 leku 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 leków.

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.

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 Amesa ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80 (E433)
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta
3 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, odtworzenie 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.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu I z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru niebieskiego i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru niebieskiego, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę) NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

TAXOTERE 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.

Jeśli fiolki są przechowywane w obniżonej temperaturze, potrzebną liczbę opakowań TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C.
Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 160 mg/8 ml wynosi 20 mg/ml.
Odpowiednią objętość TAXOTERE koncentratu 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

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

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopad 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2006

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. WYTWORCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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 LECZNICZEGO

- **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.

Zaktualizowany RMP należy przedłożyć do 31 października 2019.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
20 mg docetakselu w 0,5 ml polisorbatu 80 (40 mg/ml)
Objętość napełnienia: 24,4 mg/0,61 ml

1 fiolka rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE
13% (m/m) etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań
Objętość napełnienia: 1,98 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z produktem TAXOTERE: polisorbat 80 (E433), kwas cytrynowy.
Fiolka z rozpuszczalnikiem: etanol 95% (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce) w wodzie do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każdy blister produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem,
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

UWAGA: Rozcieńczenie należy wykonać całą zawartością fiolki dołączonego rozpuszczalnika.
Należy zapoznać się z instrukcją przygotowania znajdującą się wewnątrz opakowania.

Podanie dożylne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

Do podawania wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°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

Fiolki jednorazowego użytku – niezużytą zawartość należy właściwie usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft., Vaci Ut 33, 1134 Budapest XIII, Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/001

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

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KONCENTRAT i ROZPUSZCZALNIK/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

TAXOTERE koncentrat

ROZPUSZCZALNIK do produktu TAXOTERE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel
podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

0,5 ml (objętość napełnienia 0,61 ml)

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA/ROZPUSZCZALNIK DO TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ROZPUSZCZALNIK do produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

13% (m/m) etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce)
1,5 ml (objętość napełnienia 1,98 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
80 mg docetakselu w 2 ml polisorbatu 80 (40 mg/ml)
Objętość napełnienia: 94,4 mg/2,36 ml

1 fiolka rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE
13% (m/m) etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań
Objętość napełnienia: 7,33 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z produktem TAXOTERE: polisorbat 80 (E433), kwas cytrynowy.
Fiolka z rozpuszczalnikiem: etanol 95% (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce) w wodzie do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każdy blister produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem,
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

UWAGA: Rozcieńczenie należy wykonać całą zawartością fiolki dołączonego rozpuszczalnika.
Należy zapoznać się z instrukcją przygotowania znajdującą się wewnątrz opakowania.

Podanie dożylne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

Do podawania wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°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

Fiolki jednorazowego użytku – niezużytą zawartość należy właściwie usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft., Vaci Ut 33, 1134 Budapest XIII, Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/002

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

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KONCENTRAT i ROZPUSZCZALNIK/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

docetaksel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

TAXOTERE koncentrat

ROZPUSZCZALNIK do produktu TAXOTERE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel
podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

2 ml (objętość napełnienia 2,36 ml)

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA/ROZPUSZCZALNIK DO TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ROZPUSZCZALNIK do produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

13% (m/m) etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce)
6 ml (objętość napełnienia 7,33 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80 (E433), etanol bezwodny (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce) i kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.
UWAGA: Należy pobrać odpowiednią ilość koncentratu docetakselu (**20 mg/ml**) z fiolki i dodać bezpośrednio do roztworu do infuzji. Należy zapoznać się z instrukcją przygotowania znajdującą się wewnątrz opakowania.

Fiolka do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

Do podawania wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów

cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Termin ważności w worku z płynem infuzyjnym: patrz ulotka.

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

Niezużytą zawartość należy właściwie usunąć, zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft., Vaci Ut 33, 1134 Budapest XIII, Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/003

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

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NAKLEJKA NA FIOLKĘ/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TAXOTERE 20 mg/1 ml jałowy koncentrat
docetaksel
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

6. INNE

Zawiera etanol bezwodny (patrz ulotka)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80 (E433), etanol bezwodny (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce) i kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.
UWAGA: Należy pobrać odpowiednią ilość koncentratu docetakselu (**20 mg/ml**) z fiolki i dodać bezpośrednio do roztworu do infuzji. Należy zapoznać się z instrukcją przygotowania znajdującą się wewnątrz opakowania.

Fiolka do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

Do podawania wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów

cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Termin ważności w worku z płynem infuzyjnym: patrz ulotka.

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

Niezużytą zawartość należy właściwie usunąć, zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft., Vaci Ut 33, 1134 Budapest XIII, Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systeme Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NAKLEJKA NA FIOLKĘ/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TAXOTERE 80 mg/4 ml jałowy koncentrat
docetaksel
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

6. INNE

Zawiera etanol bezwodny (patrz ulotka)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.

Jedna fiolka z 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 80 (E433), etanol bezwodny (dodatkowe informacje znajdują się w ulotce) i kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt leczniczy gotowy do dodania do roztworu do infuzji.
UWAGA: Należy pobrać odpowiednią ilość koncentratu docetakselu (**20 mg/ml**) z fiolki i dodać bezpośrednio do roztworu do infuzji. Należy zapoznać się z instrukcją przygotowania znajdującą się wewnątrz opakowania.

Fiolka do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY

Do podawania wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów

cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Termin ważności w worku z płynem infuzyjnym: patrz ulotka.

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

Niezużytą zawartość należy właściwie usunąć, zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boryung Europe Kft., Vaci Ut 33, 1134 Budapest XIII, Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/002/005

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

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NAKLEJKA NA FIOLKĘ/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TAXOTERE 160 mg/8 ml jałowy koncentrat
docetaksel
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

6. INNE

Zawiera etanol bezwodny (patrz ulotka)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest TAXOTERE i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to TAXOTERE, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.
Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca TAXOTERE może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego TAXOTERE podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAXOTERE

Kiedy nie stosować leku TAXOTERE:
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników leku TAXOTERE (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed każdym podaniem leku TAXOTERE zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku TAXOTERE. W razie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku TAXOTERE oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym TAXOTERE 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 TAXOTERE zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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 pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku TAXOTERE należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

TAXOTERE zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt “Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)” poniżej.

TAXOTERE zawiera polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 520 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich znanych alergiach. Polisorbaty mogą wpływać na serce i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, lub niskie ciśnienie krwi).

Polisorbaty mogą wpływać na wątrobę. W przypadku choroby wątroby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

TAXOTERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek TAXOTERE lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku TAXOTERE 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 TAXOTERE może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

NIE należy karmić piersią podczas leczenia lekiem TAXOTERE.

Jeśli lek TAXOTERE przyjmuje mężczyzna, to nie powinien płodzić dzieci oraz musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania 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.

Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v (alkoholu) czyli do 252 mg etanolu 95% v/v w jednej fiolce rozpuszczalnika, co odpowiada jego zawartości w 6 ml piwa lub 2,6 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Ilość alkoholu obecna w leku może mieć wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (część układu nerwowego obejmująca mózg i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować TAXOTERE

TAXOTERE jest lekiem do podawania 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

TAXOTERE jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylne). 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 TAXOTERE. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia kłucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie 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 objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku TAXOTERE są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku TAXOTERE w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 TAXOTERE mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 tułowiu)
- 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 dotyczyć do 1 na 10 osób):
- 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 dotyczyć do 1 na 100 osób):
- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy 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 dotyczyć do 1 na 1000 osób):
- 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 utrudnienia w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których trapia 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-rozpływna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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).
- łuszczyca (czerwone plamy na skórze, sucha, swędząca, piekąca, pękająca skóra oraz pogrubienie i obrzęk zmian skórnych).
- 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 lek TAXOTERE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i fiolkach.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór wstępny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność

fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera fiolka z koncentratem TAXOTERE
- Substancją czynną leku jest docetaksel (w postaci trójwodzianu). Każdy ml roztworu docetakselu zawiera 40 mg bezwodnego docetakselu. Jedna fiolka zawiera 20 mg/0,5 ml docetakselu.
- Pozostałe składniki to polisorbat 80 i kwas cytrynowy.

Co zawiera fiolka z rozpuszczalnikiem
13% (m/m) etanolu 95% (patrz punkt 2) w wodzie do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek TAXOTERE i co zawiera opakowanie
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.

Każdy blister zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem oraz
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny
Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

Wytwórca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry
Tel: +36 1 700 1646

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRAT I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu wstępnego TAXOTERE lub roztworu do infuzji TAXOTERE należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

1. SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej, zawierającym 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego) w polisorbacie 80. Rozpuszczalnik do produktu TAXOTERE jest 13% m/m roztworem etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

TAXOTERE jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie zawiera blister z jedną fiolką produktu TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) oraz jedną fiolką rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE.

Fiolki z koncentratem i rozpuszczalnikiem należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C oraz chronić przed światłem.
Nie należy stosować leku TAXOTERE po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i fiolkach.

2.1 Fiolka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Fiolka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml jest fiolką z przezroczystego szkła o objętości 7 ml ze zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego.

- Fiolka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml zawiera roztwór docetakselu w polisorbacie 80 o stężeniu 40 mg/ml.

- Każda fiolka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml zawiera 0,5 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 24,4 mg/0,61 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (patrz punkt: 4), wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej zawartości dołączonego rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg/0,5 ml.

2.2 Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml jest fiolką z przezroczystego szkła o objętości 7 ml z przezroczystym, bezbarwnym, zdejmowanym wieczkiem.

- Rozpuszczalnik do produktu TAXOTERE zawiera 13% m/m roztworu etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań.

- Każda fiolka rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE 20 mg/0,5 ml zawiera 1,98 ml roztworu. Objętość taka została ustalona na podstawie objętości napełnienia fiolki TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Dodanie całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem TAXOTERE 20 mg/0,5 ml zapewnia uzyskanie roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z PRODUKTEM LECZNICZYM

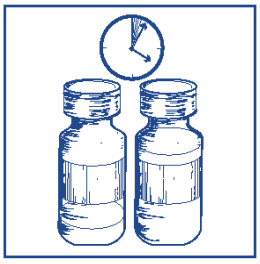
TAXOTERE jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji – należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

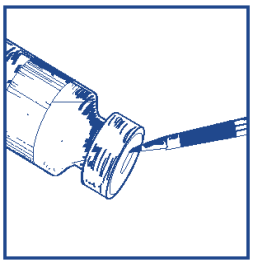
4. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO

4.1 Przygotowanie roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

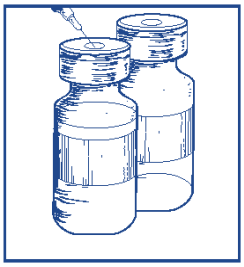
4.1.1 W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu TAXOTERE pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).



4.1.2 Za pomocą strzykawki z igłą, należy pobrać w warunkach aseptycznych całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, częściowo odwracając fiolkę.



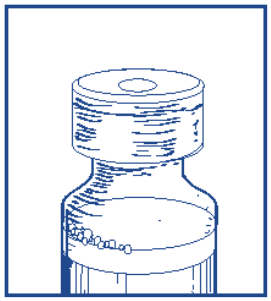
4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu TAXOTERE.



4.1.4 Po wyjęciu strzykawki i igły z fiolki, uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 45 sekund. Nie wstrząsać.



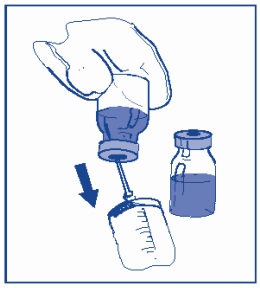
4.1.5 Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), a następnie sprawdzić czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 5 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością polisorbatu 80 w składzie).



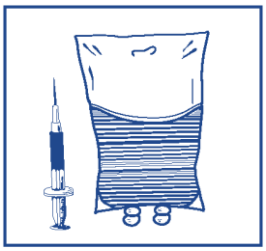
Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy go zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

4.2 Przygotowanie roztworu do infuzji

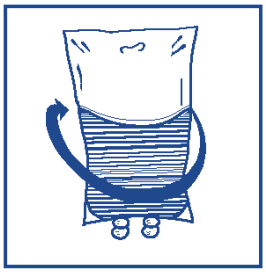
4.2.1 Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu z odpowiedniej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając skalowanej strzykawki z igłą. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.



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



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



4.2.4 Roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy zużyć w ciągu 4 godzin i należy go podawać w warunkach aseptycznych w jednogodzinnym wlewie dożylnym, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

4.2.5 Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór wstępny oraz roztwór do infuzji produktu TAXOTERE, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.



5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi sposobami postępowania. 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
TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest TAXOTERE i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to TAXOTERE, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.
Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca TAXOTERE może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego TAXOTERE podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAXOTERE

Kiedy nie stosować leku TAXOTERE
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników leku TAXOTERE
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed każdym podaniem leku TAXOTERE zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku TAXOTERE. W razie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku TAXOTERE oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym TAXOTERE 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 TAXOTERE zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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 pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku TAXOTERE należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

TAXOTERE zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt “Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)” poniżej.

TAXOTERE zawiera polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 2080 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 1,04 g/1 ml.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich znanych alergiach.
Polisorbaty mogą wpływać na serce i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, lub niskie ciśnienie krwi).
Polisorbaty mogą wpływać na wątrobę. W przypadku choroby wątroby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

TAXOTERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek TAXOTERE lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku TAXOTERE 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 i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ TAXOTERE może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

NIE należy karmić piersią podczas leczenia lekiem TAXOTERE.

Jeśli lek TAXOTERE przyjmuje mężczyzna, to nie powinien płodzić dzieci w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania 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.

Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 13% (m/m) etanolu 95% v/v (alkoholu) czyli do 932 mg etanolu 95% v/v w jednej fiolce rozpuszczalnika, co odpowiada jego zawartości w 23 ml piwa lub 9,5 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Ilość alkoholu obecna w leku może mieć wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (część układu nerwowego obejmująca mózg i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować TAXOTERE

TAXOTERE jest lekiem do podawania 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

TAXOTERE jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylne). 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 TAXOTERE. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia kłucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie 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 objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku TAXOTERE są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku TAXOTERE w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 TAXOTERE mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 tułowiu)
- 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 dotyczyć do 1 na 10 osób):
- 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 dotyczyć do 1 na 100 osób):
- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy 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 dotyczyć do 1 na 1000 osób):
- 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 utrudnienia 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-rozpływna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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).
- łuszczyca (czerwone plamy na skórze, sucha, swędząca, piekąca, pękająca skóra oraz pogrubienie i obrzęk zmian skórnych).
- 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 lek TAXOTERE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i fiolkach.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C lub poniżej 2°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Roztwór wstępny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera fiolka z koncentratem TAXOTERE
- Substancją czynną leku jest docetaksel (w postaci trójwodzianu). Każdy ml roztworu docetakselu zawiera 40 mg bezwodnego docetakselu. Jedna fiolka zawiera 80 mg/2 ml docetakselu.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 80 i kwas cytrynowy.

Co zawiera fiolka z rozpuszczalnikiem
13% (m/m) etanolu 95% (patrz punkt 2) w wodzie do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek TAXOTERE i co zawiera opakowanie
TAXOTERE 80 mg/2 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.

Każdy blister zawiera:
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z koncentratem oraz
- jedną fiolkę jednorazowego użytku z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny
Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

Wytwórca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry
Tel: +36 1 700 1646

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRAT

I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu wstępnego TAXOTERE i roztworu do infuzji TAXOTERE należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

1. SKŁAD PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXOTERE 80 mg/2 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej, zawierającym 40 mg/ml docetakselu (bezwodnego) w polisorbacie 80. Rozpuszczalnik do produktu TAXOTERE jest 13% m/m roztworem etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

TAXOTERE jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie zawiera blister z jedną fiolką produktu TAXOTERE (80 mg/2 ml) oraz jedną fiolką rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE.

Fiolki z koncentratem i rozpuszczalnikiem należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C oraz chronić przed światłem.
Nie należy stosować leku TAXOTERE po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i fiolkach.

2.1 Fiolka TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Fiolka TAXOTERE 80 mg/2 ml jest fiolką z przezroczystego szkła o objętości 15 ml ze zdejmowanym wieczkiem koloru czerwonego.

- Fiolka TAXOTERE 80 mg/2 ml zawiera roztwór docetakselu w polisorbacie 80 o stężeniu 40 mg/ml.

- Każda fiolka TAXOTERE 80 mg/2 ml zawiera 2,0 ml roztworu o stężeniu 40 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 94,4 mg/2,36 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (patrz punkt: 4), wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar gwarantuje, że po rozcieńczeniu w całej zawartości dołączonego rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, można pobrać z fiolki co najmniej 8 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 80 mg/2 ml.

2.2 Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml:

- Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml jest fiolką z przezroczystego szkła o objętości 15 ml z przezroczystym, bezbarwnym, zdejmowanym wieczkiem.

- Rozpuszczalnik do produktu TAXOTERE zawiera 13% m/m roztworu etanolu 95% w wodzie do wstrzykiwań.

- Każda fiolka rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE 80 mg/2 ml zawiera 7,33 ml roztworu. Objętość taka została ustalona na podstawie objętości napełnienia fiolki TAXOTERE 80 mg/2 ml. Dodanie całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki

z koncentratem TAXOTERE 80 mg/2 ml zapewnia uzyskanie roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z PRODUKTEM LECZNICZYM

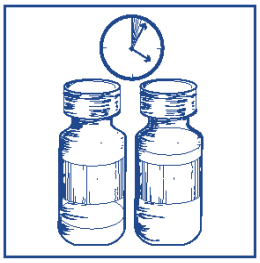
TAXOTERE jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji – należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

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

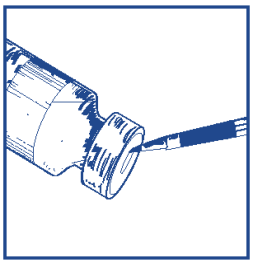
4. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO

4.1 Przygotowanie roztworu wstępnego produktu TAXOTERE (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

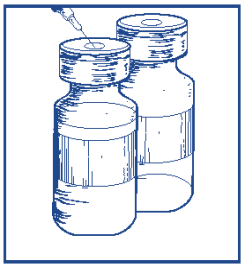
4.1.1 W przypadku przechowywania fiolek w lodówce, przed rozpoczęciem przygotowywania roztworu należy odpowiednią ilość opakowań produktu TAXOTERE pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).



4.1.2 Za pomocą strzykawki z igłą należy pobrać w warunkach aseptycznych całą zawartość fiolki rozpuszczalnika do produktu TAXOTERE, częściowo odwracając fiolkę.



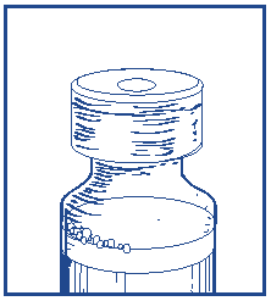
4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu TAXOTERE.



4.1.4 Po wyjęciu strzykawki i igły z fiolki, uzyskaną mieszaninę należy mieszać ręcznie poprzez powtarzanie odwracania fiolki do góry dnem, przez co najmniej 45 sekund. Nie wstrząsać.



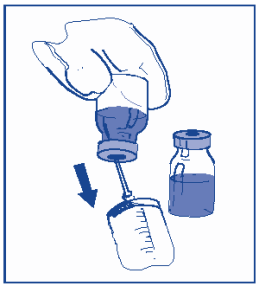
4.1.5 Fiolkę z wymieszanym roztworem wstępnym należy pozostawić przez 5 minut w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), a następnie sprawdzić czy roztwór jest jednolity i przezroczysty (utrzymywanie się piany nawet po 5 minutach jest zjawiskiem normalnym, związanym z zawartością polisorbatu 80 w składzie).



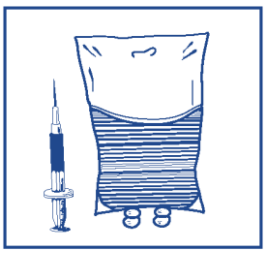
Roztwór wstępny zawiera 10 mg/ml docetakselu i należy zużyć go natychmiast po przygotowaniu, Jednakże wykazano stabilność fizyczną i chemiczną roztworu wstępnego przez 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

4.2 Przygotowanie roztworu do infuzji

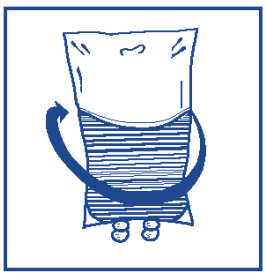
4.2.1 Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka roztworu wstępnego. Aby uzyskać wymaganą dawkę dla pacjenta wyrażoną w mg, należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią objętość roztworu wstępnego o stężeniu 10 mg/ml docetakselu z odpowiedniej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając skalowanej strzykawki z igłą. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy nabrać do strzykawki 14 ml roztworu wstępnego docetakselu.



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

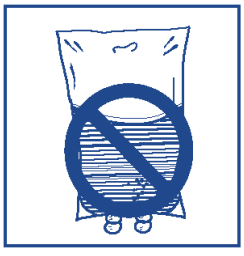


4.2.3 Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.



4.2.4 Roztwór do infuzji produktu TAXOTERE należy zużyć w ciągu 4 godzin i należy go podawać w warunkach aseptycznych w jednogodzinnym wlewie dożylnym, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

4.2.5 Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór wstępny oraz roztwór do infuzji produktu TAXOTERE, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.



5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi sposobami postępowania. 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
TAXOTERE 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest TAXOTERE i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to TAXOTERE, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.
Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca TAXOTERE może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego TAXOTERE podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAXOTERE

Kiedy nie stosować leku TAXOTERE
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników leku TAXOTERE
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed każdym podaniem leku TAXOTERE zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku TAXOTERE. W razie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku TAXOTERE oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym TAXOTERE 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 TAXOTERE zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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 pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku TAXOTERE należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

TAXOTERE zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt “Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)” poniżej.

TAXOTERE zawiera polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 540 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich znanych alergiach. Polisorbaty mogą wpływać na serce i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, lub niskie ciśnienie krwi).

Polisorbaty mogą wpływać na wątrobę. W przypadku choroby wątroby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

TAXOTERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek TAXOTERE lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku TAXOTERE 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. Pacjentkamusi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ TAXOTERE może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

NIE należy karmić piersią podczas leczenia lekiem TAXOTERE.

Jeśli lek TAXOTERE przyjmuje mężczyzna, to nie powninen płodzić dzieci w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po zaończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania 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.

Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Ilość alkoholu obecna w leku może mieć wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (część układu nerwowego obejmująca mózg i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować TAXOTERE

TAXOTERE jest lekiem do podawania 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

TAXOTERE jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylne). 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 TAXOTERE. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia kłucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie 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 objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku TAXOTERE są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku TAXOTERE w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 TAXOTERE mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 tułowiu)
- 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 dotyczyć do 1 na 10 osób):
- 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 dotyczyć do 1 na 100 osób):
- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy 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 dotyczyć do 1 na 1000 osób):
- 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 utrudnienia 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-rozpływna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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).
- łuszczyca (czerwone plamy na skórze, sucha, swędząca, piekąca, pękająca skóra oraz pogrubienie i obrzęk zmian skórnych).
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 lek TAXOTERE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolkę po: „Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Fiolkę należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Lek należy zużyć natychmiast po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one przekraczać 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu pacjentowi.

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.

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.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TAXOTERE
- Substancją czynną leku jest docetaksel (w postaci trójwodzianu). Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 80, etanol bezwodny (patrz punkt 2) i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek TAXOTERE i co zawiera opakowanie
TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

Koncentrat jest dostarczany w fiolce o objętości 7 ml z przezroczystego szkła z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru zielonego i plastikowym, zdejmowanym wieczkiem koloru zielonego.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z 1 ml koncentratu (20 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny
Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

Wytwórca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

lub

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Węgry

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry
Tel: +36 1 700 1646

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu do infuzji produktu TAXOTERE należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym
Docetaksel 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 produktu TAXOTERE koncentrat lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie zmyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

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

TAXOTERE 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. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy użyć 7 ml docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu.
- Należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, używając skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 20 mg/1 ml wynosi 20 mg/ml.

- Następnie koncentrat 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
  Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, docetaksel w postaci roztworu 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.
  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 produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi procedurami postępowania. 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
TAXOTERE 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest TAXOTERE i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to TAXOTERE, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.
Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca TAXOTERE może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego TAXOTERE podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAXOTERE

Kiedy nie stosować leku TAXOTERE
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub na którykolwiek z pozostałych składników leku TAXOTERE
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed każdym podaniem leku TAXOTERE zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku TAXOTERE. W razie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku TAXOTERE oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym TAXOTERE 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 TAXOTERE zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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 pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku TAXOTERE należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

TAXOTERE zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt “Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)” poniżej.

TAXOTERE zawiera polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 2160 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich znanych alergiach.
Polisorbaty mogą wpływać na serce i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, lub niskie ciśnienie krwi).
Polisorbaty mogą wpływać na wątrobę. W przypadku choroby wątroby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

TAXOTERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek TAXOTERE lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku TAXOTERE 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 TAXOTERE może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

NIE należy karmić piersią podczas leczenia lekiem TAXOTERE.

Jeśli lek TAXOTERE przyjmuje mężczyzna, nie powinien płodzić dzieci w trakcie i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania 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.

Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)

Lek zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 1,58 g etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 40 ml piwa lub 17 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Ilość alkoholu obecna w leku może mieć wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (część układu nerwowego obejmująca mózg i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować TAXOTERE

TAXOTERE jest lekiem do podawania 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

TAXOTERE jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylne). 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 TAXOTERE. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia kłucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie 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 objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku TAXOTERE są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku TAXOTERE w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 TAXOTERE mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 tułowiu)
- 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 dotyczyć do 1 na 10 osób):
- 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 dotyczyć do 1 na 100 osób):
- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy 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 dotyczyć do 1 na 1000 osób):
- 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 utrudnienia w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których trapia 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-rozpływna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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).
- łuszczyca (czerwone plamy na skórze, sucha, swędząca, piekąca, pękająca skóra oraz pogrubienie i obrzęk zmian skórnych).
- 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 lek TAXOTERE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolkę po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Fiolkę należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Lek należy zużyć natychmiast po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one przekraczać 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu pacjentowi.

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.

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.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TAXOTERE
- Substancją czynną leku jest docetaksel (w postaci trójwodzianu). Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.
- Pozostałe składniki leku to: polisorbat 80, etanol bezwodny (patrz punkt 2) i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek TAXOTERE i co zawiera opakowanie
TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

Koncentrat jest dostarczany w fiolce o objętości 7 ml z przezroczystego szkła z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru fuksji i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru fuksji.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z 4 ml koncentratu (80 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny
Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

Wytwórca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

lub

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Węgry

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry
Tel: +36 1 700 1646

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU TAXOTERE 80 mg/4 ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu do infuzji produktu TAXOTERE należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym
Docetaksel 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 produktu TAXOTERE koncentrat lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie zmyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

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

TAXOTERE 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. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy użyć 7 ml docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu.
- Należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, używając skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 80 mg/4 ml wynosi 20 mg/ml.

- Następnie koncentrat 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
  Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, docetaksel w postaci roztworu 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.
  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 produkty przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi procedurami postępowania. 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
TAXOTERE 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest TAXOTERE i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to TAXOTERE, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaksel. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.
Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca TAXOTERE może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego TAXOTERE podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi TAXOTERE podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAXOTERE

Kiedy nie stosować leku TAXOTERE
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub którykolwiek z pozostałych składników leku TAXOTERE
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed każdym podaniem leku TAXOTERE zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku TAXOTERE. W razie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z sercem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitakselem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie 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, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku TAXOTERE oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym TAXOTERE 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 TAXOTERE zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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 pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku TAXOTERE należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce.

TAXOTERE zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt “Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)” poniżej.

TAXOTERE zawiera polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 4320 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,54 g/1 ml.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich znanych alergiach.
Polisorbaty mogą wpływać na serce i krążenie krwi (np. nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, lub niskie ciśnienie krwi).
Polisorbaty mogą wpływać na wątrobę. W przypadku choroby wątroby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

TAXOTERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek TAXOTERE lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku TAXOTERE 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 TAXOTERE może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

NIE należy karmić piersią podczas leczenia lekiem TAXOTERE.

Jeśli lek TAXOTERE przyjmuje mężczyzna, to nie powinien płodzić dzieci w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilość alkoholu obecna w leku może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania 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.

Lek TAXOTERE zawiera etanol (alkohol)

Lek zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 3,16 g etanolu bezwodnego w jednej fiolce, co odpowiada jego zawartości w 80 ml piwa lub 33 ml wina.
Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Ilość alkoholu obecna w leku może mieć wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (część układu nerwowego obejmująca mózg i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować TAXOTERE

TAXOTERE jest lekiem do podawania 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

TAXOTERE jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylne). 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 TAXOTERE. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia kłucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, TAXOTERE 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 objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku TAXOTERE są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku TAXOTERE w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 TAXOTERE mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- 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 tułowiu)
- 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 dotyczyć do 1 na 10 osób):
- 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 dotyczyć do 1 na100 osób):
- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy 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 dotyczyć do 1 na 1000 osób):
- 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 utrudnienia 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-rozpływna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczanie się lub krwawienie z jakiejkolwiek 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).
- łuszczyca (czerwone plamy na skórze, sucha, swędząca, piekąca, pękająca skóra oraz pogrubienie i obrzęk zmian skórnych).
- 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 lek TAXOTERE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolkę po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Fiolkę należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Lek należy zużyć natychmiast po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one przekraczać 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu pacjentowi.

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.

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.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TAXOTERE
- Substancją czynną leku jest docetaksel (w postaci trójwodzianu). Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu w postaci trójwodzianu.
- Pozostałe składniki leku to: polisorbat 80, etanol bezwodny (patrz punkt 2) i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek TAXOTERE i co zawiera opakowanie
TAXOTERE koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

Koncentrat jest dostarczany w fiolce o objętości 15 ml z przezroczystego szkła z aluminiowym pierścieniem uszczelniającym koloru niebieskiego i plastikowym zdejmowanym wieczkiem koloru niebieskiego.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z 8 ml koncentratu (160 mg docetakselu).

Podmiot odpowiedzialny
Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry

Wytwórca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

lub

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Węgry

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Boryung Europe Kft.
Vaci Ut 33
1134 Budapest XIII
Węgry
Tel: +36 1 700 1646

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu do infuzji produktu TAXOTERE należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym
Docetaksel 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 produktu TAXOTERE koncentrat lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie zmyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji
Produktu leczniczego TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę, NIE STOSOWAĆ z innymi produktami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

TAXOTERE 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. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy użyć 7 ml docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu.
- Należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, używając skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolce TAXOTERE 160 mg/8 ml wynosi 20 mg/ml.
- Następnie koncentrat 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 razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzenie i (lub) rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
  Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, docetaksel w postaci roztworu 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.
  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 produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi procedurami postępowania. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.