ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa fiolka produktu Docetaxel Teva Pharma koncentrat zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego). Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze:
Każda fiolka z koncentratem zawiera 25,1% (m/m) etanolu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel Teva Pharma 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.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

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

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 i niedrobnokomórkowego raka płuc, o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego

jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

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

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

Rak piersi
W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m^2 pc. w monoterapii.

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

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

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.

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.
Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowym rak płuc i rak gruczołu krokowego.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów <1500 komórek/mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ze względu na brak 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 ≥ 1500 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (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 nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U 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 niewydolnością nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego 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.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Białaczka

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane u pacjentów w wieku > 70 lat, u których stosowano docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem są ograniczone.

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

młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet

ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja:

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

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

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

Karmienie piersią:

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

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 częstość

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

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione według malejącego 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).

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).

Docetaksel 100 mg/m^2 pc. w monoterapii

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu 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 1000 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.

Docetaksel 75 mg/m² pc. w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	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: ,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); Niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	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%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia 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%)

Docetaksel 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem

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

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna 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%).

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną

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 błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%); łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo 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)	Wysypka ze złuszczaniem się (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Leczenie uzupełniające docetakselem 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: 2,7%).		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3%); 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%)	Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%);	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%);	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: <0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		

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

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

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

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

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

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

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne
W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącym 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.
Poniższa tabela pokazuje, że częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszała 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)

Docetaksel 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w gruczolakoraku żołądka

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 17,2% oraz 13,5% pacjentów, niezależnie od stosowania G-CSF. G-CSF stosowano w celu wtórnej profilaktyki u 19,3% pacjentów (10,7% 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).

Docetaksel 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (w raku głowy i szyi)

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

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4%); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
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 docetakselu do obrotu

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

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

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

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

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

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD02.

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

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

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

Dane kliniczne

Rak piersi
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 nie wpływał na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p = 0,54). 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). 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/m^2 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%).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii
W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znamiennie dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (ang. Best Supportive Care – BSC). Odsetek 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.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status – KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml•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 (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Ogólny czas przeżycia (Główny punkt końcowy):			Współczynnik ryzyka: 1,122 [97,2% przedział ufności: 0,937; 1,342]* Różnice w leczeniu: 5,4% [95% przedział ufności: - 1,1; 12,0] Różnice w leczeniu: 6,2% [95% przedział ufności: 0,2; 12,3]
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	
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 (ang. Quality of Life - QoL) i zostały ocenione za pomocą EuroQoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali oceniającej objawy raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky performance status). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

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

Rak gruczołu krokowego

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

- Docetaksel 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- Docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawany 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 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** (%) 95% CI wartość p*	45,4 (39,5-51,3) 0,0005	47,9 (41,9-53,9) < 0,0001	31,7 (26,4-37,3) -
Liczba pacjentów Współczynnik odpowiedzi bólowej (%) 95% CI wartość p*	153 34,6 (27,1-42,7) 0,0107	154 31,2 (24,0-39,1) 0,0798	157 21,7 (15,5-28,9) -
Liczba pacjentów współczynnik odpowiedzi ze strony guza (%) 95% CI wartość p*	141 12,1 (7,2-18,6) 0,1112	134 8,2 (4,2-14,2) 0,5853	137 6,6 (3,0-12,1) -

†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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Po podaniu dawki 100 mg/m^2 pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μg/ml, a wartość AUC - 4,6 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.

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 z moczem, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

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

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w

osoczu. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat
Polisorbat 80
Etanol, bezwodny

Rozpuszczalnik
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

- 18 miesięcy.
- Roztwór wstępny: chemiczną i fizyczną stabilność użytkową udowodniono przez okres 8 godzin podczas przechowywania w temperaturze między 2ºC i 8ºC lub w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania

produktu przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, pod warunkiem że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

- Roztwór do infuzji: chemiczną i fizyczną stabilność użytkową udowodniono przez okres 4 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, pod warunkiem, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę z koncentratem oraz
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem.

- <u>Fiolka z koncentratem Docetaxel Teva Pharma 20 mg</u>
  Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.

  Fiolka ta zawiera 0,72 ml roztworu o stężeniu 27,73 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia 24,4 mg/0,88 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu, wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu docetaxelu w całej objętości fiolki dołączonym rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg na fiolkę.

  <u>Fiolka z rozpuszczalnikiem dla produktu Docetaxel Teva Pharma 20 mg</u>
  Fiolka o objętości 6 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.

  Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,28 ml wody do wstrzykiwań (objętość napełnienia 1,71 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel Teva Pharma 20 mg, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

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

Docetaxel Teva Pharma jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji - należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nimi i przygotowywania roztworów Docetaxel Teva Pharma. Zaleca się używanie rękawic.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu Docetaxel Teva Pharma, 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 Docetaxel Teva Pharma (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

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

Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docetaxel Teva Pharma.

Po wyjęciu 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 zużyć go natychmiast po przygotowaniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji

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

Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka infuzyjnego nie-PVC z płynem infuzyjnym zawierającego 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

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 Docetaxel Teva Pharma należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), w normalnych warunkach oświetlenia.

Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docetaxel Teva Pharma: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu dostępne są na stronie Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa fiolka produktu Docetaxel Teva Pharma koncentrat zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego). Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze:
Każda fiolka z koncentratem zawiera 25,1% (m/m) etanolu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel Teva Pharma 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.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

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

Rak gruczołu krokowego

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

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 i niedrobnokomórkowego raka płuc, o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego

jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

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

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

Rak piersi
W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m^2 pc. w monoterapii.

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

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

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.

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.
Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowym rak płuc i rak gruczołu krokowego.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów <1500 komórek/mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ze względu na brak 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 ≥ 1500 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

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

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (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 nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).
U 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 niewydolnością nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

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

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego 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.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Białaczka

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

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane u pacjentów w wieku > 70 lat, u których stosowano docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem są ograniczone.

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

młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o ≥ 10% większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet

ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja:

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

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

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

Karmienie piersią:

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m^2 pc. i 75 mg/m^2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

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); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione według malejącego 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).

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).

Docetaksel 100 mg/m^2 pc. w monoterapii

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu 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 1000 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.

Docetaksel 75 mg/m² pc. w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	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: ,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo częste działania niepożądane**	**Częste działania niepożądane**	**Niezbyt częste działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); Niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	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%)

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia 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%)

Docetaksel 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem

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

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna 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%).

Docetaksel 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną

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 błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%); łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%)	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo 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)	Wysypka ze złuszczaniem się (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Leczenie uzupełniające docetakselem 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: 2,7%).		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3%); 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%)	Zaburzenia łzawienia (G3/4: <0,1%);	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%);	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: <0,1%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		

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

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

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

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

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

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

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne
W badaniu GEICAM 9805 u 1 z 532 (0,2%) pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid, stwierdzono ostrą białaczkę w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, wynoszącym 77 miesięcy. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów otrzymujących fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.
Poniższa tabela pokazuje, że częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszała 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)

Docetaksel 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w gruczolakoraku żołądka

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 17,2% oraz 13,5% pacjentów, niezależnie od stosowania G-CSF. G-CSF stosowano w celu wtórnej profilaktyki u 19,3% pacjentów (10,7% 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).

Docetaksel 75 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (w raku głowy i szyi)

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

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4%); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
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 docetakselu do obrotu

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

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

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

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

Zaburzenia serca
Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Zgłaszano rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występowały skórny toczeń rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może

mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny.

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD02.

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

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

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

Dane kliniczne

Rak piersi
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 nie wpływał na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p = 0,54). 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). 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/m^2 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%).

<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 (ang. Best Supportive Care – BSC). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetakselem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%).
Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny (p < 0,01), leków przeciwbólowych niemorfinowych (p < 0,01), innych leków związanych z chorobą (p = 0,06) oraz stosowanie radioterapii (p < 0,01) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetakselem w dawce 75 mg/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.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky Performance Status – KPS) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m^2 pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie (TCis) lub docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną (AUC 6 mg/ml•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 (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Ogólny czas przeżycia (Główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik ryzyka: 1,122 [97,2% przedział ufności: 0,937; 1,342]* Różnice w leczeniu: 5,4% [95% przedział ufności: - 1,1; 12,0]
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 6,2% [95% przedział ufności: 0,2; 12,3]
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	
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 (ang. Quality of Life - QoL) i zostały ocenione za pomocą EuroQoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali oceniającej objawy raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky (ang. Karnofsky performance status). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

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

Rak gruczołu krokowego

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

- Docetaksel 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- Docetaksel 30 mg/m^2 pc. podawany 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 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	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
wartość p*	0,0107	0,0798	-
Liczba pacjentów	141	134	137
współczynnik odpowiedzi ze strony guza (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
wartość p*	0,1112	0,5853	-

†Stratyfikowany test log-rank
*Próg istotności statystycznej = 0,0175
**PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Po podaniu dawki 100 mg/m^2 pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 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.

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 z moczem, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

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

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w osoczu. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat:
Polisorbat 80
Etanol, bezwodny

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

- 18 miesięcy.
- Roztwór wstępny: chemiczną i fizyczną stabilność użytkową udowodniono przez okres 8 godzin podczas przechowywania w temperaturze między 2ºC i 8ºC lub w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć

natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, pod warunkiem że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

- Roztwór do infuzji: chemiczną i fizyczną stabilność użytkową udowodniono przez okres 4 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, pod warunkiem, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę z koncentratem oraz
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem.

- <u>Fiolka z koncentratem Docetaxel Teva Pharma 80 mg</u>
  Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.

  Fiolka ta zawiera 2,88 ml roztworu o stężeniu 27,73 mg/ml docetakselu w polisorbacie 80 (objętość napełnienia 94,4 mg/3,40 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu, wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu docetaxelu w całej objętości fiolki dołączonym rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki co najmniej 8 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 80 mg na fiolkę.

  <u>Fiolka z rozpuszczalnikiem dla produktu Docetaxel Teva Pharma 80 mg</u>
  Fiolka o objętości 15 ml z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.

  Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 5,12 ml wody do wstrzykiwań (objętość napełnienia 6,29 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel Teva Pharma 80 mg, uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

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

Docetaxel Teva Pharma jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji - należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania roztworów Docetaxel Teva Pharma. Zaleca się używanie rękawic.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu Docetaxel Teva Pharma, 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 Docetaxel Teva Pharma (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

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

Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docetaxel Teva Pharma.

Po wyjęciu 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 zużyć go natychmiast po przygotowaniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC).

b) Przygotowanie roztworu do infuzji

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

Odpowiednią objętość roztworu wstępnego należy wstrzyknąć do worka infuzyjnego nie-PVC z płynem infuzyjnym zawierającego 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

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 Docetaxel Teva Pharma należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25ºC), w normalnych warunkach oświetlenia.

Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docetaxel Teva Pharma: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu dostępne są na stronie Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holandia

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Węgry

Teva Kutno SA
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Republika Czeska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa produktu leczniczego
Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, opisany w wersji 9 z czerwca 2010 roku, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu został wdrożony, funkcjonuje i będzie funkcjonował kiedy produkt będzie w obrocie.

Raporty PSUR
Plan składania raportów PSUR powinien być zgodny z planem składania raportów PSUR dla referencyjnego produktu leczniczego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda jednodawkowa fiolka produktu Docetaxel Teva Pharma koncentrat zawiera 20 mg docetakselu (bezwodnego). Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z koncentratem docetakselu:
Polisorbat 80, etanol bezwodny.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:
Woda do wstrzykiwań.

Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę z 0,72 ml koncentratu (20 mg docetakselu),
- jedną fiolkę z 1,28 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań).

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne.
UWAGA: Zawartość fiolki z koncentratem należy rozcieńczyć całą zawartością fiolki dołączonego rozpuszczalnika. Przed podaniem roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć za pomocą roztworu do infuzji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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.
Nie zamrażać.

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Fiolki do jednorazowego użytku.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ - KONCENTRAT 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

0,72 ml (Zawartość: 0,88 ml)

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ - ROZPUSZCZALNIK DLA 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

woda do wstrzykiwań
1,28 ml (Zawartość: 1,71 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda jednodawkowa fiolka produktu Docetaxel Teva Pharma koncentrat zawiera 80 mg docetakselu (bezwodnego). Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z koncentratem docetakselu:
Polisorbat 80, etanol bezwodny.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:
Woda do wstrzykiwań.

Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Każde opakowanie zawiera:

- jedną fiolkę (2,88 ml) z koncentratem (80 mg docetakselu),
- jedną fiolkę (5,12 ml) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań).

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne.
UWAGA: Zawartość fiolki z koncentratem należy rozcieńczyć całą zawartością fiolki dołączonego rozpuszczalnika. Przed podaniem odtworzony roztwór należy rozcieńczyć za pomocą roztworu do infuzji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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.
Nie zamrażać.

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Fiolki do jednorazowego użytku.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ - KONCENTRAT 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

2,88 ml (Zawartość: 3,40 ml)

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ - ROZPUSZCZALNIK DLA 80 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

woda do wstrzykiwań
5,12 ml (Zawartość: 6,29 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych pytań.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Nazwa leku to Docetaxel Teva Pharma. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu. Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych taksoidami.

Docetaxel Teva Pharma jest przepisywany przez lekarza do leczenia zaawansowanego raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca) i raka gruczołu krokowego:
- W leczeniu zaawansowanego raka piersi Docetaxel Teva Pharma może być podawany w monoterapii.
- W leczeniu raka płuca Docetaxel Teva Pharma może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- W leczeniu raka gruczołu krokowego Docetaxel Teva Pharma podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DOCETAXEL TEVA PHARMA

Kiedy NIE stosować leku Docetaxel Teva Pharma
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Docetaxel Teva Pharma,
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Docetaxel Teva Pharma

Przed każdym podaniem leku Docetaxel Teva Pharma zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku Docetaxel Teva Pharma. W razie wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Jeden dzień przed podaniem leku Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma to w szczególności reakcje alergiczne i

zatrzymanie płynów (objawiające się obrzękiem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek Docetaxel Teva Pharma lub inny lek mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.
Leku Docetaxel Teva Pharma **NIE** należy podawać w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia kobieta nie powinna zajść w ciążę i musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, ponieważ lek Docetaxel Teva Pharma może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli lek Docetaxel Teva Pharma przyjmuje mężczyzna, to zaleca się aby nie został ojcem w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także poszukać porady w sprawie przechowania nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Docetaxel Teva Pharma.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów pomiędzy kursami podawania leku Docetaxel Teva Pharma, chyba że występują zawroty głowy lub jeśli pacjent czuje się niepewnie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA

Docetaxel Teva Pharma 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

Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma. W szczególności, należy

poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzenia jamy 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 wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Docetaxel Teva Pharma 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.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych jest zdefiniowana następująco: bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10); często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100); niezbyt często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1000); rzadko (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 10 000); bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku Docetaxel Teva Pharma są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku Docetaxel Teva Pharma w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe **(obserwowane u ponad 1 osoby na 10)**:
- zaczerwienienie, odczyny skórne, świąd,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Personel szpitala będzie ściśle monitorował stan pacjenta podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku Docetaxel Teva Pharma mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanych leków:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10)
- 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 chłonny,
- 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,
- tymczasowa utrata włosów (w większości przypadków po leczeniu następuje odrost włosów),
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszw 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.

Często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100)
- 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).

Niezbyt często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1000)
- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,
- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego; perforacja jelita,
- zakrzepy krwi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Docetaxel Teva Pharma po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

Fiolki przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór wstępny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Wlewu dożylnego należy dokonać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) w ciągu 4 godzin od sporządzenia roztworu.

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera fiolka z koncentratem leku Docetaxel Teva Pharma
- Substancją czynną leku jest docetaksel. Każda fiolka koncentratu leku zawiera 20 mg docetakselu. Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.
- Ponadto lek zawiera: polisorbat 80 i 25,1% (m/m) etanolu bezwodnego.

Co zawiera fiolka z rozpuszczalnikiem
Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Docetaxel Teva Pharma i co zawiera opakowanie
Lek Docetaxel Teva Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przezroczysty, lepki, jasnożółty do brązowożółtego roztwór.

Każde opakowanie zawiera:
- jedną fiolkę o objętości 6 ml z przezroczystego szkła z wieczkiem typu flip-off, zawierającą 0,72 ml koncentratu docetakselu oraz
- jedną fiolkę o objętości 6 ml z przezroczystego szkła z wieczkiem typu flip-off, zawierającą 1,28 ml rozpuszczalnika.

Podmiot odpowiedzialny
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

Wytwórca
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holandia

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Węgry

Teva Kutno SA
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Republika Czeska

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland
Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg
Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge
Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich
Teva GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA STOSOWANIA KONCENTRATU I ROZPUSZCZALNIKA DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI LEKU DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg

---

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

1. SKŁAD LEKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej, zawierającym 27,73 mg/ml docetakselu (bezwodnego) w polisorbacie 80. Rozpuszczalnik do produktu Docetaxel Teva Pharma to woda do wstrzykiwań.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Produkt Docetaxel Teva Pharma jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę produktu Docetaxel Teva Pharma (20 mg) oraz jedną fiolkę rozpuszczalnika do produktu Docetaxel Teva Pharma w pudełku tekturowym.

Fiolek leku Docetaxel Teva Pharma nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25°C oraz należy je chronić przed światłem. Nie należy stosować leku Docetaxel Teva Pharma po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolkach.

2.1 Fiolka Docetaxel 20 mg:

- Fiolka zawierająca koncentrat Docetaxel 20 mg o objętości 6 ml jest wykonana z przezroczystego szkła i zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.
- Fiolka Docetaxel 20 mg zawiera roztwór docetakselu w polisorbacie 80 o stężeniu 27,73 mg/ml.
- Każda fiolka zawiera 20 mg/0,72 ml roztworu docetakselu o stężeniu 27,73 mg/ml w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 24,4 mg/0,88 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu (patrz punkt 4), wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu docetaxelu w całej objętości fiolki dołączonym rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki co najmniej 2 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 20 mg na fiolkę.

2.2 Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu Docetaxel 20 mg:

- Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu Docetaxel 20 mg o objętości 6 ml jest wykonana z przezroczystego szkła i zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.
- Rozpuszczalnik do produktu Docetaxel to woda do wstrzykiwań.
- Każda fiolka rozpuszczalnika zawiera 1,28 ml wody do wstrzykiwań (objętość napełnienia: 1,71 ml). Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do zawartości fiolki z

koncentratem Docetaxel Teva Pharma 20 mg uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z LEKIEM

Docetaxel Teva Pharma jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak inne potencjalnie toksyczne substancje - podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu Docetaxel Teva Pharma należy zachować ostrożność. Zaleca się używanie rękawic.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu Docetaxel Teva Pharma, 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 Docetaxel Teva Pharma (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

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

4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docetaxel Teva Pharma.

4.1.4 Po wyjęciu 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, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 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 ze stosownej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając odpowiedniej wielkości 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 nie-PVC z płynem infuzyjnym zawierającego 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. 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 Docetaxel Teva Pharma należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

4.2.5 Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docetaxel Teva Pharma: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi standardowymi sposobami postępowania ze środkami cytotoksycznymi.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
docetaksel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych pytań.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Nazwa leku to Docetaxel Teva Pharma. Docetaksel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu. Docetaksel należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych taksoidami.

Docetaxel Teva Pharma jest przepisywany przez lekarza do leczenia zaawansowanego raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca) i raka gruczołu krokowego:
- W leczeniu zaawansowanego raka piersi Docetaxel Teva Pharma może być podawany w monoterapii.
- W leczeniu raka płuca Docetaxel Teva Pharma może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną.
- W leczeniu raka gruczołu krokowego Docetaxel Teva Pharma podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DOCETAXEL TEVA PHARMA

Kiedy NIE stosować leku Docetaxel Teva Pharma
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaksel lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Docetaxel Teva Pharma,
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała,
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Docetaxel Teva Pharma

Przed każdym podaniem leku Docetaxel Teva Pharma zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku Docetaxel Teva Pharma. W razie wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Jeden dzień przed podaniem leku Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma to w szczególności reakcje alergiczne i

zatrzymanie płynów (objawiające się obrzękiem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek Docetaxel Teva Pharma lub inny lek mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.
Leku Docetaxel Teva Pharma **NIE** należy podawać w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia kobieta nie powinna zajść w ciążę i musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, ponieważ lek Docetaxel Teva Pharma może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli lek Docetaxel Teva Pharma przyjmuje mężczyzna, to zaleca się aby nie został ojcem w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także poszukać porady w sprawie przechowania nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Docetaxel Teva Pharma.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów pomiędzy kursami podawania leku Docetaxel Teva Pharma, chyba że występują zawroty głowy lub jeśli pacjent czuje się niepewnie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA

Docetaxel Teva Pharma 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

Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma. W szczególności, należy

poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzenia jamy 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 wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Docetaxel Teva Pharma 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.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych jest zdefiniowana następująco: bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10); często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100); niezbyt często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1000); rzadko (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 10 000); bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie leku Docetaxel Teva Pharma są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania leku Docetaxel Teva Pharma w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe **(obserwowane u ponad 1 osoby na 10)**:
- zaczerwienienie, odczyny skórne, świąd,
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu,
- gorączka lub dreszcze,
- ból pleców,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Personel szpitala będzie ściśle monitorował stan pacjenta podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi leku Docetaxel Teva Pharma mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanych leków:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10)
- 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 chłonny,
- 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,
- tymczasowa utrata włosów (w większości przypadków po leczeniu następuje odrost włosów),
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszw 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.

Często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100)
- 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).

Niezbyt często (dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1000)
- omdlenie,
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania,
- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego; perforacja jelita,
- zakrzepy krwi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DOCETAXEL TEVA PHARMA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Docetaxel Teva Pharma po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

Fiolki przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór wstępny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Wlewu dożylnego należy dokonać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) w ciągu 4 godzin od sporządzenia roztworu.

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera fiolka z koncentratem leku Docetaxel Teva Pharma
- Substancją czynną leku jest docetaksel. Każda fiolka koncentratu leku zawiera 80 mg docetakselu. Każdy ml koncentratu zawiera 27,73 mg docetakselu.
- Ponadto lek zawiera: polisorbat 80 i 25,1% (m/m) etanolu bezwodnego.

Co zawiera fiolka z rozpuszczalnikiem
Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Docetaxel Teva Pharma i co zawiera opakowanie
Lek Docetaxel Teva Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przezroczysty, lepki, jasnożółty do brązowożółtego roztwór.

Każde opakowanie zawiera:
- jedną fiolkę o objętości 15 ml z przezroczystego szkła z wieczkiem typu flip-off, zawierającą 2,88 ml koncentratu docetakselu oraz
- jedną fiolkę o objętości 15 ml z przezroczystego szkła z wieczkiem typu flip-off, zawierającą 5,12 ml rozpuszczalnika.

Podmiot odpowiedzialny
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

Wytwórca
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holandia

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Węgry

Teva Kutno SA
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Republika Czeska

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland
Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg
Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge
Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich
Teva GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA STOSOWANIA KONCENTRATU I ROZPUSZCZALNIKA DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI LEKU DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg

---

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

1. SKŁAD LEKU

Docetaxel Teva Pharma 80 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, lepkim roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej, zawierającym 27,73 mg/ml docetakselu (bezwodnego) w polisorbacie 80. Rozpuszczalnik do produktu Docetaxel Teva Pharma to woda do wstrzykiwań.

2. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Produkt Docetaxel Teva Pharma jest dostępny w fiolkach jednorazowego użytku.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę produktu Docetaxel Teva Pharma (80 mg) oraz jedną fiolkę rozpuszczalnika do produktu Docetaxel Teva Pharma w pudełku tekturowym.

Fiolek leku Docetaxel Teva Pharma nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25°C oraz należy je chronić przed światłem. Nie należy stosować leku Docetaxel Teva Pharma po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolkach.

2.1 Fiolka Docetaxel 80 mg:

- Fiolka zawierająca koncentrat Docetaxel (80 mg) o objętości 15 ml jest wykonana z przezroczystego szkła i zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.
- Fiolka Docetaxel 80 mg zawiera roztwór docetakselu w polisorbacie 80 o stężeniu 27,73 mg/ml.
- Każda fiolka zawiera 80 mg/2,88 ml roztworu docetakselu o stężeniu 27,73 mg/ml w polisorbacie 80 (objętość napełnienia: 94,4 mg/3,40 ml). Objętość taka została ustalona w celu wyrównania strat płynu podczas przygotowywania roztworu wstępnego produktu (patrz punkt 4), wynikających z pienienia, adhezji do ścian fiolki oraz „objętości martwej". Ten nadmiar substancji czynnej gwarantuje, że po rozcieńczeniu docetaxelu w całej objętości fiolki dołączonym rozpuszczalnikiem, można pobrać z fiolki co najmniej 8 ml roztworu wstępnego zawierającego 10 mg/ml docetakselu, co odpowiada podanej na opakowaniu ilości 80 mg na fiolkę.

2.2 Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu Docetaxel 80 mg:

- Fiolka z rozpuszczalnikiem do produktu Docetaxel 80 mg o objętości 15 ml jest wykonana z przezroczystego szkła i zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu flip-off.
- Rozpuszczalnik do produktu Docetaxel to woda do wstrzykiwań.
- Każda fiolka rozpuszczalnika zawiera 5,12 ml wody do wstrzykiwań (objętość napełnienia: 6,29 ml). Ta objętość została ustalona w oprciu o objętość napełnienia fiolki produktu Docetaxel Teva Pharma 80 mg. Po dodaniu całej zawartości fiolki z rozpuszczalnikiem do

zawartości fiolki z koncentratem Docetaxel Teva Pharma 80 mg uzyskuje się roztwór wstępny docetakselu o stężeniu 10 mg/ml.

3. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA Z LEKIEM

Docetaxel Teva Pharma jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak inne potencjalnie toksyczne substancje - podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu Docetaxel Teva Pharma należy zachować ostrożność. Zaleca się używanie rękawic.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu Docetaxel Teva Pharma, 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 Docetaxel Teva Pharma (o stężeniu docetakselu 10 mg/ml)

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

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

4.1.3 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do dołączonej fiolki zawierającej koncentrat produktu Docetaxel Teva Pharma.

4.1.4 Po wyjęciu 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, jakkolwiek roztwór ten wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 8 godzin zarówno podczas przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC, jak i w temperaturze pokojowej (poniżej 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 ze stosownej ilości fiolek z roztworem wstępnym, używając odpowiedniej wielkości 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 nie-PVC z płynem infuzyjnym zawierającego 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. 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 Docetaxel Teva Pharma należy podać w ciągu 4 godzin od sporządzenia, w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C), w normalnych warunkach oświetlenia.

4.2.5 Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, roztwory produktu Docetaxel Teva Pharma: wstępny oraz do infuzji, należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory z widocznym osadem należy usunąć.

5. USUWANIE POZOSTAŁOŚCI

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi standardowymi sposobami postępowania ze środkami cytotoksycznymi.