

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

14-02-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доцетаксел Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Docetaxel Bulgermed 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел (*docetaxel*).

Един флакон от 1 ml съдържа 20 mg доцетаксел.
Един флакон от 4 ml съдържа 80 mg доцетаксел.
Един флакон от 8 ml съдържа 160 mg доцетаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 1 ml концентрат съдържа 0,5 ml безводен етанол (395 mg).
Всеки флакон от 4 ml концентрат съдържа 2 ml безводен етанол (1 580 mg).
Всеки флакон от 8 ml концентрат съдържа 4 ml безводен етанол (316 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Жълт до жълто-кафеникав прозрачен маслоподобен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациентки с:

- операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли
- операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли

За пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, адювантното лечение трябва да бъде ограничено до пациенти, които са подходящи за химиотерапия, съгласно международно установените критерии за първична терапия на ранен рак на гърдата (вж. точка 5.1).

Доцетаксел в комбинация с доксорубин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, които преди това не са получавали цитотоксично лечение по този повод.



Доцетаксел като монотерапия е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксичното лечение. Предходната химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ агент.

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори свръхекспресират HER2 и които преди това не са били на химиотерапия за метастатично заболяване.

Доцетаксел в комбинация с капецитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната терапия трябва да е включвала антрациклин.

Недребноклетъчен белодробен рак

Доцетаксел е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен рак след неуспех на предходна химиотерапия.

Доцетаксел в комбинация с цисплатин е показан за лечение на пациенти с неоперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен рак при пациенти, които преди това не са били на химиотерапия за това заболяване.

Рак на простатата

Доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с рефрактерен на хормони метастатичен рак на простатата.

Стомашен аденокарцином

Доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил е показан за лечение на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които преди това не са били на химиотерапия за метастатично заболяване.

Рак на главата и шията

Доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил е показан за индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозно-клетъчен карцином на главата и шията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на доцетаксел трябва да бъде ограничена до заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под контрол на лекар, квалифициран в прилагането на противоракова химиотерапия (вж. точка 6.6).

Дозировка

За рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, карцином на стомаха и на главата и шията, може да се използва премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като дексаметазон 16 mg дневно (напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започне 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания (вж. точка 4.4). При рак на простатата, имайки предвид съпътстващото приложение на преднизон или преднизолон, препоръчаната схема на премедикация е перорален дексаметазон 8 mg 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.4).

За понижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).



Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

Рак на гърдата

При адювантно лечение на операбилен рак на гърдата със или без засягане на лимфните възли, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (ТАС режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение).

За лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. Като първа линия на терапия, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. По време на пилотното изпитване, първоначалната инфузия на доцетаксел е започвана в деня след първата доза трастузумаб. Следващите дози доцетаксел са прилагани незабавно след приключване на инфузията с трастузумаб, ако предходната доза трастузумаб е била понесена добре. За дозировката и приложението на трастузумаб, вижте кратката характеристика на продукта трастузумаб.

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1250 mg/m^2 два пъти дневно (в рамките на 30 минути след хранене) в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. За изчисляване дозата на капецитабин според телесната повърхност, вижте кратката характеристика на продукта капецитабин.

Недребноклетъчен белодробен рак

При пациенти, започващи химиотерапия за недребноклетъчен белодробен рак, препоръчваният дозов режим е доцетаксел 75 mg/m^2 , последван непосредствено от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчваната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

Рак на простатата

Препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 . Преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1).

Стомашен аденокарцином

Препоръчваната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m^2 , като 1- до 3-часова инфузия (и двете само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно, приложен като 24-часова непрекъсната инфузия за 5 дни, която започва след края на инфузията с цисплатин. Лечението се повтаря на всеки три седмици. Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметици и подходяща хидратация за приложението на цисплатин. За снижаване на риска от хематологична токсичност, трябва да се използва профилактично G-CSF (вж. също Корекции на дозата по време на лечение).

Рак на главата и шия

Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметици и подходяща хидратация (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За снижаване на риска от хематологична токсичност, трябва да се използва профилактично G-CSF (вж. също Корекции на дозата по време на лечение).



да се използва профилактично G-CSF. Всички пациенти в рамките на доцетаксел в изпитванията TAX 323 и TAX 324 са получавали антибиотична профилактика.

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

За индукционно лечение на неоперабилен локално авансирал сквамозно-клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

За индукционно лечение на пациенти с локално авансирал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозно-клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1000 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия от ден 1 до ден 4. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия. За корекции на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Корекции на дозата по време на лечението

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е ≥ 1500 клетки/ mm^3 . При пациенти, развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на лечението с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва бъде намалена от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 на 60 mg/m^2 . Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза от 60 mg/m^2 , лечението трябва да бъде преустановено.

Аджувантна терапия при рак на гърдата

Първична профилактика с G-CSF трябва да се взима предвид при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (TAC) аджувантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена до 60 mg/m^2 във всички последващи курсове (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да бъде намалена до 60 mg/m^2 .

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25000 клетки/ mm^3 , или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да бъде намалена до 65 mg/m^2 . За корекция на дозата на цисплатин, вижте съответната кратка характеристика на продукта.



В комбинация с капецитабин

- За корекция на дозата на капецитабин, вижте кратка характеристика на продукта капецитабин.
- При пациенти, развиващи първи прояви на токсичност Степен 2, който персистира по време на следващия курс терапия с доцетаксел/капецитабин, терапията трябва да бъде отложена до затихване на проявите до степен 0-1 и да бъде възобновена при 100% от първоначалната доза.
- При пациенти, развиващи втори прояви на токсичност от Степен 2, или първи прояви на токсичност от Степен 3, по което и да е време от терапевтичния цикъл, терапията трябва да се отложи до възстановяване на състоянието до степен 0-1 и да се продължи лечението с доцетаксел в доза от 55 mg/m².
- При всички последващи епизоди на токсичност, или каквато и да е проява на токсичност от Степен 4, прекратете лечението с доцетаксел.

За корекция на дозата на трастузумаб, вижте кратката характеристика на продукта трастузумаб.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m². Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m². В случай на тромбоцитопения от Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m². Пациентите не трябва да бъдат подлагани на нови цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm³, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm³. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персistirат. (вж. точка 4.4).

Препоръчителни корекции на дозата при токсичност при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (5-FU):

Токсичност	Корекция на дозата
Диария от степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария от степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит / мукозит от степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит / мукозит от степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

За корекция на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте кратките характеристики на съответните продукти.

При основни SCCN изпитвания, пациенти, които са развили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция), е препоръчано да използват G-CSF за профилактика (напр. 6-15 ден) във всички следващи цикли.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане



Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m² (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да бъде прилаган, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, пилотното клинично изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до възраст под 18 години не е установена.

Няма релевантна употреба на доцетаксел при педиатрична популация при рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба при пациенти в старческа възраст.

В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст над 60 години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. кратката характеристика на продукта капецитабин).

Начин на приложение

За указания относно приготвянето и приложението на продукта вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

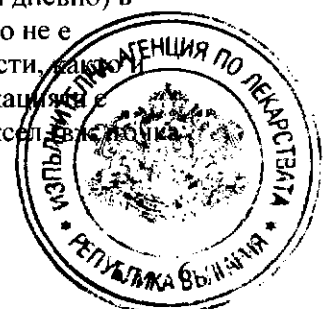
Доцетаксел Булгермедне трябва да се използва при пациенти с изходен брой ннеутрофили < 1 500 клетки/mm³.

Доцетаксел Булгермедне трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно нарушение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Противопоказанията за прилагане на другите продукти също важат, когато се комбинират с доцетаксел.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При рак на гърдата и при недребноклетъчен белодробен рак, премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като дексаметазон 16 mg дневно (напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, с начало 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако не е противопоказано, може да намали честотата и тежестта на задържането на течности, както и тежестта на реакциите на свръхчувствителност. При рак на простатата, премедикацията е перорален дексаметазон 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.2).



Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана лекарствена реакция на доцетаксел. Най-ниските нива на неутрофилите се наблюдават средно на 7-ия ден, но този интервал може да е по-къс при пациенти с агресивна предходна терапия. При всички пациенти, получаващи доцетаксел трябва да се извършва често проследяване на пълната кръвна картина. Пациентите могат да получат следващ курс с доцетаксел, когато неутрофилите достигнат до ниво $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на лечението с доцетаксел, се препоръчва намаляване на дозата при следващите курсове на лечение или предприемане на подходящи симптоматични мерки (вж. точка 4.2).

При пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (TCF), фебрилната неутропения и неутропенични инфекции се появяват по-рядко, когато пациентите са получавали профилактично G-CSF. Пациентите, лекувани с TCF трябва да получават профилактично G-CSF, за да се понижи рискът от развитие на усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Пациентите, получаващи TCF трябва да бъдат строго наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациенти, получаващи доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациентки, получаващи TAC терапия, трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точки 4.2 и 4.8).

Стомашно-чревни реакции

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с неутропения, особено при риск от развитие на стомашно-чревни усложнения. Въпреки че по-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и бронхоспазм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми като зачервяване или локални кожни реакции не налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции, обаче, като тежка хипотония, бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем, налагат незабавно прекратяване на терапията с доцетаксел и започване на подходящо лечение. Пациентите, развили тежки реакции на свръхчувствителност, не трябва да бъдат излагани отново на контакт с доцетаксел. Пациентите, които преди това са имали реакция на свръхчувствителност към паклитоксел, могат да бъдат изложени на риск от развитие на реакция на свръхчувствителност към доцетаксел, включително по-тежка реакция на свръхчувствителност. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно при започване на лечението с доцетаксел.



Кожни реакции

Наблюдавани са локализиран еритем по кожата на крайниците (дланите на ръцете и ходилата на краката) с оток, последвани от десквамация. Има съобщения за тежки симптоми като ерупции, последвани от десквамация, които водят до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. точка 4.2).

Задържане на течности

Пациентите, които задържат течности, като например плеврален излив, перикарден излив и асцит, трябва да бъдат строго наблюдавани.

Респираторни нарушения

Съобщава се за остър респираторен дистрес синдром, интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, които може да са свързани с фатален изход. Има съобщения за случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

Ако се развият нови или се влошат белодробните симптоми, пациентите трябва да се наблюдават внимателно, да се изследват незабавно и да се лекуват подходящо. До поставяне на диагноза се препоръчва прекъсване на терапията с доцетаксел. Ранното прилагане на поддържащи мерки може да помогне за подобряване на състоянието. Трябва внимателно да се оцени ползата от възобновяване на лечението с доцетаксел.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани самостоятелно с доцетаксел в доза 100 mg/m^2 , при които серумните нива на трансаминазите (ALT и/или AST) са над 1,5 пъти ГГН едновременно със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например смърт от интоксикация, включително сепсис и гастроинтестинален кръвоизлив, който може да бъде фатален, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Поради това препоръчителната доза на доцетаксел при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е 75 mg/m^2 и ФЧИ трябва да се извършват преди началото на лечението и преди всеки цикъл (вж. точка 4.2).

При пациентите с нива на серумен билирубин $> \text{ГГН}$ и/или ALT и AST $> 3,5$ пъти ГГН, едновременно с нива на серумна алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, пилотното клинично изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST $> 1,5$ пъти ГГН с алкална фосфатаза $> 2,5$ пъти ГГН и билирубин > 1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация с другите показания.

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма данни за пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция, лекувани с доцетаксел.

Нервна система

Развитието на тежка периферна невротоксичност изисква намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Кардиотоксичност



При пациенти, получаващи доцетаксел в комбинация с трастузумаб, е наблюдавана сърдечна недостатъчност, особено след химиотерапия, включваща антрациклин (доксорубицин или епирубицин). Тя може да бъде умерена до тежка и е била свързана със смъртни случаи (вж. точка 4.8).

Когато пациентите са кандидати за лечение с доцетаксел в комбинация с трастузумаб, те трябва да бъдат подложени на първоначална кардиологична оценка. След това, в хода на лечението, сърдечната функция трябва да се проследява (напр. на всеки 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).

Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на зрението

Съобщава се за цистойдна макуларна едема (СМО) при пациенти, лекувани с доцетаксел. Пациенти с нарушено зрение трябва да преминат незабавен и пълен офталмологичен преглед. В случай на диагностициране на цистойдна макуларна едема, лечението с доцетаксел трябва да бъде преустановено и да се започне подходящо лечение (вижте точка 4.8).

Вторична поява на първични злокачествени заболявания

Има съобщения за вторична поява на първични злокачествени заболявания, когато доцетаксел е прилаган в комбинация с противоракови лечения, за които е известно че са свързани с вторична поява на първични злокачествени заболявания. Вторична поява на първични злокачествени заболявания (включително остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром и неходжкинов лимфом) може да настъпи няколко месеца или години след терапия, съдържаща доцетаксел. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за вторична поява на първични злокачествени заболявания (вж. точка 4.8).

Други

Контрацептивни мерки трябва да се прилагат и от мъже, и от жени по време на лечението и поне 6 месеца след прекратяването на лечението (вж. точка 4.6).

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на доцетаксел със мощни СYP3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) (вижте точка 4.5).

Допълнителни предупреждения за употреба при адювантно лечение на рак на гърдата

Усложнена неутропения

При пациенти с усложнена неутропения (продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция), трябва да се обмисли прилагането на G-CSF и намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Гастроинтестинални реакции

Симптоми като ранна коремна болка или чувствителност, треска, диария със или без неутропения, могат да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно.



Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на застойна сърдечна недостатъчност по време на лечението и в хода на периода на проследяване. При пациенти, лекувани със схемата ТАС за рак на гърдата със засягане на лимфните възли, е установен по-висок риск от ЗСН по време на първата година след лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли, не е статистически значима по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) и общата преживяемост (OS), положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени данни за пациенти на възраст > 70 години относно употребата на доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.

При проучване върху рак на простатата при 333 пациенти, лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, 209 пациенти са били на възраст 65 или повече години и 68 пациенти са били на възраст над 75 години. При пациентите, лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, честотата на свързаните с лечението промени в ноктите е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 и повече години, в сравнение с по-младите пациенти. Честотата на свързаните с лечението фебрилитет, диария, анорексия и периферен едем е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 75 и повече години в сравнение с тези под 65 години.

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция, са възникнали с честота $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.

Пациентите в старческа възраст, лекувани с TCF, трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Флакон от 1 ml:

Този лекарствен продукт съдържа 50 об. % етанол (алкохол), тоест до 395 mg (0,5 ml) за флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино за флакон.

Флакон от 4 ml:

Този лекарствен продукт съдържа 50 об. % етанол (алкохол), тоест до 1580 mg (2 ml) за флакон, еквивалентен на 40 ml бира или 16 ml вино за флакон.

Флакон от 8 ml:

Този лекарствен продукт съдържа 50 об. % етанол (алкохол), тоест до 3,160 mg (4 ml) за флакон, еквивалентен на 80 ml бира или 33 ml вино за флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.



Това трябва да се вземе под внимание при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи, като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Трябва да се има предвид възможните ефекти върху централната нервна система.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени действието на други лекарствени продукти.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите) цитохром Р450-3А като например циклоспорин, кетоконазол и еритромицин. Поради това, при лечение на пациенти, получаващи едновременно тези лекарствени продукти, трябва да се проявява повишено внимание, тъй като е налице потенциал за значимо взаимодействие.

В случай на комбинация с СYP3A4 инхибитори, появата на нежелани ефекти от доцетаксел може да се увеличи в резултат на повишен метаболизъм. Ако съпътстващата употреба на силен СYP3A4 инхибитор (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) не може да бъде избегнато, трябва да се гарантира постоянно клинично наблюдение и коригиране на дозата на доцетаксела може да бъде подходящо по време на лечението със силния СYP3A4 инхибитор (вижте точка 4.4). Във фармакокинетично изследване със 7 пациента, едновременното приложение на доцетаксел заедно със силен СYP3A4 инхибитор кетоконазол води до значително намаляване на клирънса на доцетаксел с 49 %.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е била изследвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от СYP3A4, а за преднизон е известно, че индуцира СYP3A4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

Доцетаксел се свързва във висока степен с протеините (> 95%). Въпреки, че евентуалните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилагани лекарствени продукти не са били официално изследвани, *in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините лекарства като еритромицин, дифенхидрамин, пропранолол, пропafenон, фенитоин, салицилати, сулфаметоксазол и натриев валпроат не са повлияли свързването на доцетаксел с протеините. Освен това, дексаметазон не е повлиял свързването на доцетаксел с протеините. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид не е била повлияна от едновременното им приложение. Ограничени данни от единично неконтролирано проучване допускат взаимодействие между доцетаксел и карбоплатин. При комбиниране с доцетаксел, клирънсът на карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите, съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса при прилагане върху бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан.



Жените в детеродна възраст, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да уведомят лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но не е известно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциала за нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Контрацепция при мъже и жени

По време на лечението трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Фертилитет

При неклинични проучвания, доцетаксел има генотоксични ефекти и може да повлияе мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това се препоръчва на мъжете, лекувани с доцетаксел, да не създават поколение по време на лечението и 6 месеца след прекратяването му и да потърсят за замразяване на сперма преди началото на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Количеството алкохол в този лекарствен продукт и нежеланите реакции на продукта могат да нарушат способността за шофиране или работа с машини (вж. точки 4.4 и 4.8). Поради това, пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалното въздействие на количеството алкохол и нежеланите реакции на този лекарствен продукт върху способността за шофиране и работа с машини, и да бъдат съветвани да не шофират или използват машини, ако получат тези нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

Нежеланите реакции, приети за възможно или вероятно свързани с прилагането на доцетаксел, са получени при:

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия;
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин;
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин;
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб;
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин;
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции);
- 1 276 пациенти (744 в TAX 316 и 532 в GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции);
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III от изпитването и 79 пациенти във фаза II), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции);
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции);



Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = G3; степен 3-4 = G3/4; степен 4 = G4) и терминологията на COSTART и на MedDRA. По честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да бъде увеличена, когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

При комбинацията с трастузумаб са представени нежеланите лекарствени реакции (всички степени) съобщени при $\geq 10\%$. Отчетена е повишена честота на сериозни НЛР (40% спрямо 31%) и НЛР степен 4 (34% спрямо 23%) при рамото на комбинация с трастузумаб в сравнение с монотерапията с доцетаксел.

При комбинацията с капецитабин са представени най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението ($\geq 5\%$), съобщени при изпитване фаза III при пациенти с рак на гърдата с неуспешно лечение с антрациклин (вж. кратката характеристика на продукта капецитабин).

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив с или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, диспнея и треска или студени тръпки. Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага редукция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка, включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Наблюдавани са обратими кожни реакции, които по принцип са приемани за леки до умерени. Реакциите се характеризират с обрив, включително локални ерупции главно по стъпалата и дланите (включително тежък синдром ръка-крак), а също и по целите ръце, лицето или гръдния кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите възникват в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел. Не толкова често са съобщавани тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които в редки случаи са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение



Обикновено реакциите на мястото за инфузия са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит, екстравазация и отток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и по-рядко плеврална ефузия, перикардиална ефузия, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват в по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече. Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вижте точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5,7 %; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	Инфекция, свързана със 4-та степен неутропения (степен 3/4: 4,6 %)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); Анемия (степен 3/4: 8,9%); Фебрилна неутропения	Тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен G3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%); Дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония; Хипертония; Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 5,3%); Диария (степен 3/4: 4%); Гадене (степен 3/4: 4%); Повръщане (степен 3/4: 3%)	Запек (тежък: 0,2%); Коремна болка (тежка: 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%);		



Системо – органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка: 1,4%)	Артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%); Астения (тежка: 11,2%); Болка	Реакция на мястото на инфузия; Гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 повишен AST (< 3%); степен 3/4 повишен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на Доцетаксел 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: епизоди на кървене, свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

Нарушения на нервната система

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/m² като монотерапия. Събитията са отзвучали спонтанно в рамките на 3 месеца.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: един случай на алоpecia необратима в края на проучването. 73% от кожните реакции са обратими в рамките на 21 дни.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианата на кумулативната доза до прекратяване на лечението е била повече от 1,000 mg/m² и медианата на времето до възстановяване от задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m²) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² като монотерапия при недребноклетъчен рак на белия дроб.



Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 54,2%); Анемия (степен 3/4: 10,8%); Тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (нетезка)
Съдови нарушения		Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Кожни реакции (степен 3/4: 0,8%)	Нарушения на ноктите (тежки: 0,8%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка: 12,4%); Задържане на течности (тежко: 0,8%); Болка	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин при рак на гърдата

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 91,7%); Анемия (степен 3/4: 9,4%); Фебрилна неутропения; Тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		



Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (тежки: 0,4%); Кожна реакция (нетежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка: 8,1%); Задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	Реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин при при недребноклетъчен рак на белия дроб.

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 51,5%); Анемия	Фебрилна неутропения	



Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	(степен 3/4: 6,9%); Тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)		
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; Нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); Кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка: 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка: 9,9%); Задържане на течности (тежко: 0,7%); Треска (степен 3/4: 1,2%)	Реакция на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)



Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 100 mg/m² в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 32%); Фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	Парестезии; Главоболие; Промяна на вкуса; Хипоестезия	
Нарушения на очите	Увеличена лакримация; Конюнктивит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис; Фаринго-ларингеална болка; Назофарингит; Диспнея; Кашлица; Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; Диария; Повръщане; Запек; Стоматит; Диспепсия; Коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; Еритема; Обрив; Нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия; Артралгия; Болка в крайниците; Болка в костите; Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения; Периферен оток; Треска; Умора; Възпаление на лигавиците; Болка; Грипоподобно заболяване; Гръдна болка; Студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Повишено телло	

Описание на избрани нежелани реакции на Доцетаксел 100 mg/m² в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата



Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m² води до неутропения при 97% от пациентите, 76% степен 4, на базата на най-ниската стойност на броя на кръвните клетки. Честотата на фебрилна неутропения/неутропеничен сепсис също е повишена при пациенти, лекувани с Херцептин плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

Сърдечни нарушения

Симптоматична сърдечна недостатъчност е докладвана при 2,2% от пациентите, получили доцетаксел плюс трастузумаб в сравнение с 0% от пациентите, получили доцетаксел като монотерапия. В рамото на доцетаксел плюс трастузумаб, 64% са получавали предходна антрациклинова адювантна терапия, в сравнение с 55% в рамото на доцетаксел, приложен като монотерапия.

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 63%); Анемия (степен 3/4: 10%)	Тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1%); намален апетит	Дехидратация (степен 3/4: 2%)
Нарушения на нервната система	Дисгугезия (степен 3/4: < 1%); Парестезия (степен 3/4: < 1%)	Замайване; Главоболие (степен 3/4: < 1%); Периферна невропатия
Нарушения на очите	Увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	Диспнея (степен 3/4: 1%); Кашлица (степен 3/4: < 1%); Елитаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 18%); Диария (степен 3/4: 14%); Гадене (степен 3/4: 6%); Повръщане (степен 3/4: 4%); Запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка – крак (степен 3/4: 24%); Алоpecia (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване на кожата; Онихолиза (степен 3/4: 1%)



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 2%); Артралгия (степен 3/4: 1%)	Болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); Болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 3%); Треска (степен 3/4: 1%); Умора/слабост (степен 3/4: 5%); Периферен оток (степен 3/4: 1%)	Летаргия; Болка
Изследвания		Намалено тегло; степен 3/4 Повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на простата.

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 32%); Анемия (степен 3/4: 4,9%)	Тромбоцитопения (степен 3/4: 0,6%); Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); Дисгеузия (степен 3/4: 0%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (нетежки)	Ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия (степен 3/4: 0,3%); Миалгия (степен 3/4: 0,3%)



Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0.6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - сборни данни

Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 3%); Неутропения (степен 3/4: 59,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%); Фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: <0,1%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	Синкоп (степен 3/4: 0%); Невротоксичност (степен 3/4: 0%); Сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	Конюнктивит (степен 3/4: <0.1%)	Увеличена лакримация (степен 3/4: <0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	Флаш (степен 3/4: 0,5%)	Хипотония (степен 3/4: 0%); Флебит (степен 3/4: 0%)	Лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица (степен 3/4: 0%)	



Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5,0%); Стоматит (степен 3/4: 6,0%); Повръщане (степен 3/4: 4,2%); Диария (степен 3/4: 3,4%); Запек (степен 3/4: 3,4%)	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (постоянна: <3%); Нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Увеличаване на теллото (степен 3/4: 0%); Намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

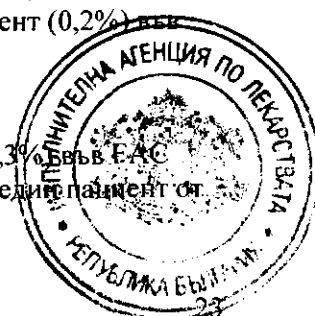
Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805)

Нарушения на нервната система

При проучването TAX316, периферна сензорна невропатия, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване е наблюдавана при 84 пациенти (11р3%) в ТАС рамото и 15 пациенти (2%) във ФАС рамото. В края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 8 години), периферна сензорна невропатия, която продължава е наблюдавана при 10 пациенти (1,3%) в ТАС рамото и при 2 пациенти (0,3%) във ФАС рамото. При проучването GEICAM 9805, периферна сензорна невропатия, започнала по време на периода на лечение, е персистирала в периода на проследяване при 10 пациенти (1,9%) в ТАС рамото и 4 пациенти (0,8%) във ФАС рамото. В края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 10 години и 5 месеца), периферна сензорна невропатия, която продължава, е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в ТАС рамото и при 1 пациент (0,2%) във ФАС рамото.

Сърдечни нарушения

При проучването TAX316, 26 пациенти (3,5%) в ТАС рамото и 17 пациенти (2,3%) във ФАС рамото са имали застойна сърдечна недостатъчност. Всички, с изключение на един пациент от



всяко рамо, са диагностицирани със ЗСН повече от 30 дни след периода на лечение. Двама пациенти от ТАС рамото и 4 пациенти от FAS рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.

При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в ТАС рамото и 3 пациенти (0,6%) във FAS рамото са развили застойна сърдечна недостатъчност по време на периода на проследяване. В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на възстановяване 10 години и 5 месеца), нито един пациент не е имал ЗСН в ТАС рамото, 1 пациент в ТАС рамото е починал поради дилатативна кардиомиопатия, а персистираща ЗСН е наблюдавана при 1 пациент (0,2%) във FAS рамото.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

При проучването TAX316 алоpecia, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 ТАС пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAS пациенти (87,6%).

В края на периода на проследяване (среден период на проследяване от 8 години), алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (3,9 %) и 16 FAS пациенти (2,2 %).

При проучването GEICAM 9805 алоpecia, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в ТАС рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAS рамото. Алоpecia, свързана с изпитваното лекарство е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в ТАС рамото и 30 пациенти (5,8%) във FAS рамото. В края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 10 години и 5 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в ТАС рамото и при 1 пациент (0,2%) във FAS рамото.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

При проучването TAX316 аменорея, започнала по време на периода на лечение е персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията е съобщено при 202 от 744 пациенти в ТАС рамото (27,2%) и 125 от 736 пациенти във FAS рамото (17,0%). Аменорея, която продължава в края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 8 години) е наблюдавана при 121 от 744 пациенти в ТАС рамото (16,3%) и 86 пациенти във FAS рамото (11,7%).

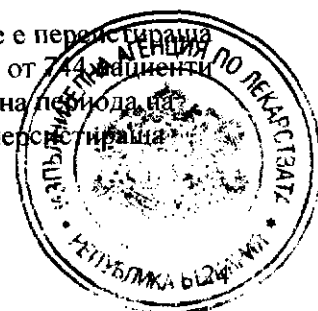
При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана аменорея, която е започнала при 18 пациенти (3,4%) в ТАС рамото и 5 пациенти (1,0%) във FAS рамото. В края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 10 години и 5 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в ТАС рамото и при 4 пациенти (0,8%) във FAS рамото.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При проучването TAX316, периферен оток, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдаван при 119 от 744 пациенти в ТАС рамото (16,0%) и 23 от 736 пациенти във FAS рамото (3,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ периферен оток е наблюдаван при 19 пациенти в ТАС рамото (2,6%) и 4 пациенти от FAS рамото (0,5%).

При проучването TAX316, лимфедем, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията, е съобщен при 11 от 744 пациенти в ТАС рамото (1,5%) и 1 от 736 пациенти във FAS рамото (0,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ лимфедем е наблюдаван при 6 пациенти в ТАС рамото (0,8%) и 1 пациент във FAS рамото (0,1%).

При проучването TAX316, астения, започнала по време на периода на лечение е персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията, се съобщава при 236 от 744 пациенти в ТАС рамото (31,7%) и 180 от 736 пациенти във FAS рамото (24,5%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистираща



астения е наблюдавана при 29 пациенти в ТАС рамото (3,9%) и 16 пациенти във FAC рамото (2,2%).

При проучването GEICAM 9805, периферен оток, започнал по време на периода на лечение, е персистирал в периода на проследяване при 4 пациенти (0,8%) в ТАС рамото и 2 пациенти (0,4%) във FAC рамото. В края на периода на проследяване, (медиана на периода на проследяване 10 години и 5 месеца) нито един пациент (0%) не е имал периферен оток, а персистиращ периферен оток е наблюдаван при 1 пациент (0,2%) във FAC рамото.

Лимфоедем, започнал по време на периода на лечение, е персистирал в периода на проследяване при 5 пациенти (0,9%) в ТАС рамото и 2 пациенти (0,4%) във FAC рамото. В края на периода на проследяване, персистиращ лимфоедем е наблюдаван при 4 пациенти (0,8%) в ТАС рамото и 1 пациент (0,2%) във FAC рамото.

Астения, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 12 пациенти (2,3%) в ТАС рамото и 4 пациенти (0,8%) във FAC рамото. В края на периода на проследяване, персистираща астения е наблюдавана при 2 пациенти (0,4%) в ТАС рамото и при 2 пациенти (0,4%) във FAC рамото.

Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

След 10 години проследяване при проучването TAX316, остра левкемия е съобщена при 3 от 744 ТАС пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един ТАС пациент (0,1%) и 1 FAC пациент са починали поради остра миелоидна левкемия по време на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 8 години). Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти (0,3%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%).

След 10 годишен период на проследяване в проучването GEICAM 9805, остра левкемия е настъпила при един от 532 (0,2%) от пациентите в ТАС рамото. Не са съобщавани случаи при пациенти във FAC рамото. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

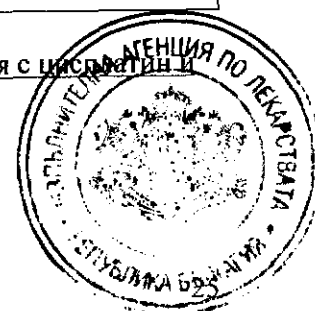
Неутропенични усложнения

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, които са получили първична профилактика с G-CSF, след като тя е станала задължителна за ТАС рамото в изпитването GEICAM 9805.

Неутропенични усложнения при пациенти, получаващи ТАС със или без първична профилактика с G-CSF (GEICAM 9805).

	Без първична G-CSF профилактика (n = 111) n (%)	С първична G-CSF профилактика (n = 421) n (%)
Неутропения (степен 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Фебрилна неутропения	28 (25,2)	23 (5,5)
Неутропенична инфекция	14 (12,6)	21 (5,0)
Неутропенична инфекция (степен 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином



Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция; Инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 20,9%); Неутропения (степен 3/4: 83,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно – чревни нарушения	Диария (степен 3/4: 19,7%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/Дисфагия/Болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Аксофолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 19,0%); Треска (степен 3/4: 2,3%); Задържане на течности (тежко: живото застрашаващо: 1%)	

Описание на избрани нежелани реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

Нарушения на кръвта и лимфната система

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на G-CSF. G-CSF е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато пациентите са получили профилактично G-CSF, при 15,6% и 12,9% от пациентите, получавали профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).



Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия, последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фербилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (нетезка)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгезия/Паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замаяност	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация; Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	Аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		Венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 0,6%); Стоматит (степен 3/4: 4,0%); Диария (степен 3/4: 2,9%); Повръщане (степен 3/4: 0,6%)	Запек; Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	



Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 10,9%)	Обрив със сърбеж; Суша кожа; Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 3,4%); Треска (степен 3/4: 0,6%); Задържане на течности; Оток;		
Изследвания		Повишено тегло	

- Индикционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо – органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,6%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 83,5%); Анемия (степен 3/4: 12,4%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/Паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	Замайване (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация	Конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		



Системо – органини класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 2,0%)	Миокардна исхемия
Съдови нарушения			Венозни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 13,9%); Стоматит (степен 3/4: 20,7%); Повръщане (степен 3/4: 8,4%); Диария (степен 3/4: 6,8%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); Запек (степен 3/4: 0,4%)	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 4,0%); Треска (степен 3/4: 3,6%); Задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Понижено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

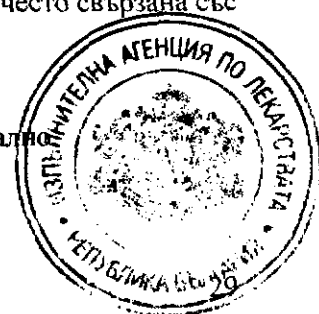
Съобщава се за вторична поява на първични злокачествени заболявания (с неизвестна честота), включително неходжкинов лимфом, във връзка с доцетаксел, прилаган в комбинация с други противоракови лечения, за които е известно, че са свързани с вторична поява на първични злокачествени заболявания. Има съобщения за остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (с неизвестна честота) в основните клинични изпитвания при рак на млечната жлеза с ТАС схемата.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Съобщавани са случаи на потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Има съобщения за дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система

Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.



Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

Нарушения на нервната система

Редки случаи на конвулсии или преходна загуба на съзнание са наблюдавани при приложение на доцетаксел. Тези реакции понякога се появяват по време на инфузията на лекарствения продукт.

Нарушения на очите

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (проблясвания, присветвания, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на свръхчувствителност. Те са обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са съобщавани случаи на лакримация с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълъзене. При пациенти, лекувани с доцетаксел, са съобщавани случаи на кистичен едем на макулата (СМО).

Нарушения на ухото и лабиринта

Съобщавани са редки случаи на ототоксичност, нарушения на слуха и/или загуба на слуха.

Сърдечни нарушения

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (с неизвестна честота), понякога с летален изход при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил или циклофосфамид.

Съдови нарушения

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко е съобщаван остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщени са редки случаи на ентероколит, включително колит, исхемичен колит и неутропеничен ентероколит с възможен летален изход (с неизвестна честота).

Съобщават се редки случаи на дехидратация вследствие на стомашно-чревни събития, включително ентероколит и стомашно-чревна перфорация.

Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепатобилиарни нарушения

Съобщавани са много редки случаи на хепатит, понякога фатални, предимно при пациенти с подлежащи чернодробни нарушения.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки случаи на кожен лупус еритематозус и булозни ерупции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза са съобщавани при доцетаксел. В някои случаи съпътстващи фактори може да са допринесли за развитието на тези реакции. При доцетаксел са съобщавани подобни на склеродерма промени, обикновено предхождани от периферен лимфедем. Има съобщения за случаи на трайна алопеция (с неизвестна честота).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища



Има съобщения за бъбречна недостатъчност. При около 20% от тези случаи не е имало рискови фактори за остра бъбречна недостатъчност като едновременно употреба на нефротоксични лекарствени продукти и стомашно-чревни нарушения.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет.

Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестващата екстравазация (с неизвестна честота).

Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.

Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс.

Съобщавани са случаи на хипонатремия, основно свързани с дехидратация, повръщане и пневмония. Наблюдавани са хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия, обикновено свързани със стомашно-чревни нарушения и особено с диария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има няколко съобщения за предозиране. Не е известен антидот за предозиране с доцетаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и жизнените му функции да бъдат под непосредствено наблюдение. При случаи на предозиране може да се очаква екзацербация на нежеланите събития. Очакваните главни усложнения от предозирането се състоят в потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит. Възможно най-бързо след откриване на предозирането, пациентът трябва да получи G-CSF в терапевтични дози. При необходимост трябва да се предприемат други подходящи симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD02.

Механизъм на действие

Доцетаксел е антинеопластично средство, което действа чрез стимулиране на изграждането на стабилни микротубули от тубулина и инхибира тяхното разпадане, което води до подчертано намаляване на свободния тубулин. Свързването на доцетаксел с микротубулите не променя броя на протофиламентите.

In vitro е доказано, че доцетаксел разрушава микротубулната мрежа на клетките, което е от основно значение за жизнените митотични и интерфазни клетъчни функции.



Фармакодинамични ефекти

Установено е, че доцетаксел е цитотоксичен *in vitro* спрямо различни миши и човешки туморни клетъчни линии и спрямо прясно ексцизирани човешки туморни клетки по време на клонотенни изследвания. Доцетаксел достига високи вътреклетъчни концентрации с дълъг период на задържане. Освен това, е установено, че доцетаксел е активен при някои, но не при всички клетъчни линии, свърхекспресиращи p-гликопротеин, който е кодиран от гена за мултимедикаментозна резистентност. *In vivo* доцетаксел не зависи от схемата и притежава широк спектър експериментална антитуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

Клинична ефикасност и безопасност

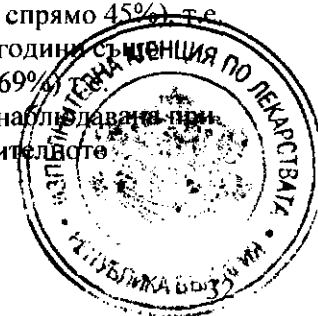
Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

Пациенти с операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316)

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS $\geq 80\%$, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m² прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m² последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на FAC). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на еднотасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациенти, развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите, получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите, получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 39% спрямо 45%) - т.е. абсолютно снижение на риска с 6% (p = 0,0043). Общата преживяемост за 10 години също е значително се повишава при TAC в сравнение с FAC (съответно 76% спрямо 69%) - т.е. абсолютно снижение на риска от смърт със 7% (p = 0,002). Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима за DFS и OS, положителните



съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ.

Като цяло, резултатите от проучванията показват положително съотношение полза/риск за ТАС, в сравнение със FAC.

ТАС-лекувани пациенти са анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

Подгрупа пациенти	Брой пациенти	Преживяемост без заболяване			Обща преживяемост		
		Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =	Коефициент на риск *	95% доверителен интервал (CI)	p =
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043 0,0047	0,74	0,61-0,90	0,0020 0,0008
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,2290	0,62	0,46-0,82	0,2746
4+	278	0,87	0,70-1,09		0,87	0,67-1,12	

*коефициент на риск под 1 показва, че схемата ТАС е свързана с по-голяма преживяемост без заболяване и обща преживяемост в сравнение с FAC.

Пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия (GEICAM 9 805)

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на Доцетаксел за адювантна терапия на пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия. 1 060 пациенти са рандомизирани да получават или Доцетаксел 75 mg/m², приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубицин 50 mg/m², последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (521 пациенти във FAC рамото), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1 998 на St. Gallen (големина на тумора >2 cm и/или отрицателни ER и PR и/или висока хистологична/ядрена степен (степен 2 до 3) и/или възраст <35 години). И двата режима са прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали FAC.

Извършени са един първичен анализ и един актуализиран анализ. Първичният анализ е извършен когато всички пациенти са имали проследяване за повече от 5 години (средно време на проследяване 77 месеца). Актуализираният анализ е извършен, когато всички



пациенти са достигнали своята 10 годишнина (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяването 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при ТАС рамото, сравнено с FАC рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с FАC (коефициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 16,5%, в сравнение с тези, лекувани с FАC (коефициент на риска = 0,84; 95% CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). Данните на DFC не са статистически значими, но все пак са свързани с положителна тенденция в полза на ТАС.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца,общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните ТАС пациенти, сравнени с FАC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Обаче разпределението на OS е било статистически незначимо между двете групи.

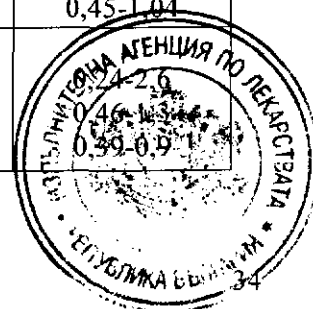
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от смърт с 9%, в сравнение с лекуваните с FАC пациенти (коефициент на риск = 0,91; 95% CI (0,63-1,32). Процентът на преживяемост е 93,7% в ТАС рамото и 91,4% във FАC рамото при 8-годишния период на проследяване и 91,3% в ТАС рамото и 89% във FАC рамото при 10-годишния период на проследяване.

Положителното съотношение полза/риск за ТАС, в сравнение с FАC остава непроменено.

Анализирани са подгрупи на ТАС- лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии при първичен анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) (вж. таблицата по-долу):

Анализ на подгрупите от изпитване-адювантна терапия при пациенти с рак на гърдата без засягане на лимфните възли (Intent-to-Treat анализ)

Подгрупа пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,70	0,45-1,1
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			
степен 1 (вкл. неоценена степен)	64	0,79	0,46-1,34
степен 2	216	0,77	0,59-0,97
степен 3	259	0,59	



Подгрупа пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
Менопаузално състояние			
пре-менопауза	285	0,64	0,40-1,0
пост-менопауза	254	0,72	0,47-1,12

* коефициент на риск (ТАС/FAC) по-малко от 1 показва, че ТАС е свързана с по-дълга преживяемост, свободна от заболяване, сравнена с FAC.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация):

Подгрупи	ТАС (n=539)	FAC (n=521)	Коефициент на риск (ТАС/FAC) (95% CI)	p- стойност
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия ^a				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0.796 (0,434-1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0.606 (0,42-0,877)	0,0072

ТАС = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид

FAC = 5-флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал;

ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

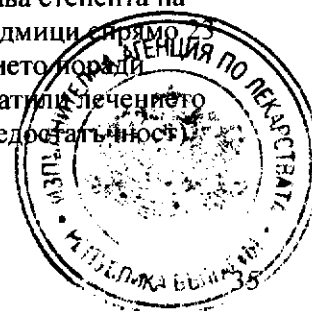
^a ER/PR-отрицателен или степен 3 или големина на тумора >5 cm

Установеният коефициент на риск използва пропорционалния модел на Cox за риска с лечебна група като фактор.

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема от 100 mg/m² на всеки 3 седмици са проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациенти с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

При пациентите, неповлияни се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравнен с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, p = 0,38) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, p = 0,54), доцетаксел повишава степента на повлияване (52% спрямо 37%, p = 0,01) и скъсява времето до отговор (12 седмици спрямо 23 седмици, p = 0,007). Три пациенти на доцетаксел (2%) са прекратили лечението поради задържане на течности, докато 15 пациенти на доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).



При пациентите, неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомин С и винбластин (12 mg/m^2 на всеки 6 седмици и 6 mg/m^2 на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, $p < 0,0001$), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, $p = 0,0004$) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, $p = 0,01$).

По време на тези проучвания фаза III, е установено, че профилът на безопасност на доцетаксел отговаря на профила на безопасност, наблюдаван при проучванията фаза II (вж. точка 4.8).

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m^2 като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m^2 като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици. Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25%, $p = 0,10$), доцетаксел удължи медианата на времето до прогресия (24,6 седмици спрямо 15,6 седмици; $p < 0,01$) и медианата на преживяемост (15,3 месеца спрямо 12,7 месеца; $p = 0,03$).

Повече нежелани събития от степен 3/4 са наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%) в сравнение с паклитаксел (23,0%).

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m^2) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m^2) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m^2) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m^2) (рамо АС). И двете схеми са прилагани в ден 1 на всеки 3 седмици.

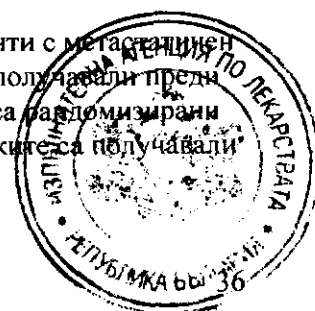
- Времето до прогресия (TTP) е значително по-дълго при рамо АТ в сравнение с рамо АС, $p = 0,0138$. Медианата на TTP е 37,3 седмици (95% CI: 33,4 - 42,1) при рамо АТ и 31,9 седмици (95% CI: 27,4 - 36,0) при рамо АС.
- Общата степен на повлияване (ORR) е значително по-висока при рамо АТ в сравнение с рамо АС, $p = 0,009$. ORR е 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) при рамо АТ спрямо 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) при рамо АС.

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт е настъпила при 1 пациент в рамо АТ (застойна сърдечна недостатъчност) и при 4 пациенти в рамо АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност).

И в двете групи качеството на живот, измерено чрез въпросника EORTC е сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациенти са рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентките са получавали



преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациенти са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб ¹ n = 92	Доцетаксел ¹ n = 94
Степен на повлияване (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Медиана на продължителността на повлияване (месеци) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Медиана на ТТР (месеци) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5-7 (5,0-6,5)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

ТТР = време до прогресия ; “ne” означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.

¹ Пълен набор анализ (*intent-to-treat*)

² Изчислена медиана на преживяемост.

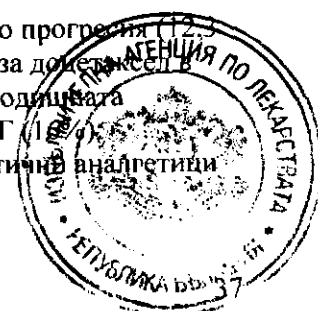
Доцетаксел в комбинация с капецитабин

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m² под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m² под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин (p = 0,0126). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия); p = 0,0058. Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин (p < 0,0001). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

Недребноклетъчен белодробен рак

Пациенти, лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,5 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиоидни аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици



($p < 0,01$), други свързани със заболяването лекарства ($p = 0,06$) и лъчетерапия ($p < 0,01$) при пациентите, лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m^2 в сравнение с тези на НППГ. Общата степен на повлияване е 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

Доцетаксел в комбинация с платинови препарати при неополучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22, последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

Данните за преживяемост, медиана на времето до прогресия и степента на повлияване за двете рамена на проучването са представени в следната таблица:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Статистически анализ
Обща преживяемост (Първична крайна точка):			
Медиана на преживяемост (месеци)	11,3	10,1	Коефициент на риск: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-годишна преживяемост (%)	46	41	Терапевтична разлика: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-годишна преживяемост (%)	21	14	Терапевтична разлика: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Медиана на времето до прогресия (седмици):	22,0	23,0	Коефициент на риск: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Обща степен на повлияване (%):	31,6	24,5	Терапевтична разлика: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценена популация пациенти.

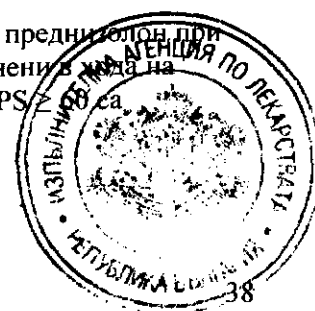
Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми на белодробен рак и промени в статуса по скалата на Karnofsky. Резултатите, получени за тези крайни точки са в подкрепа на резултатите, получени за първичните крайни точки.

За комбинацията доцетаксел /карбоплатин не може да се докаже нито еквивалентна, нито не по-ниска ефикасност в сравнение с референтната терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в фаза III рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS $\geq 70\%$ са рандомизирани в следните терапевтични групи:

- Доцетаксел 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.



- Доцетаксел 30 mg/m² приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
 - Митоксантрон 12 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите, получавали доцетаксел на всеки три седмици демонстрират значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с тези, лекувани с митоксантрон. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не е значимо в сравнение с контролното рамо на митоксантрон. Крайните точки за ефикасност при рамената на доцетексал спрямо контролното рамо са резюмирани в следната таблица:

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Коефициент на риск	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
p-стойност [†] *			
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA**	45,4	47,9	31,7
(%)	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
95% CI	0.0005	<0.0001	--
p-стойност*			
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	34,6	31,2	21,7
(%)	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
p-стойност*			
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
(%)	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
p-стойност*			

[†] Стратифициран тест за логаритмично подреждане

* Доверителна вероятност = 0,0175

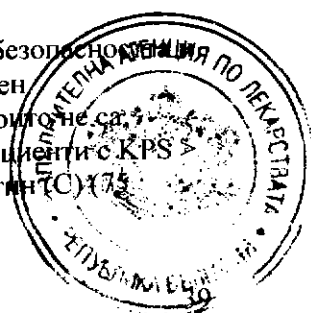
** PSA: Простата-специфичен антиген

Предвид факта, че ежеседмично прилаганият доцетаксел дава малко по-добър профил на безопасност от доцетаксел на всеки 3 седмици, е възможно някои пациенти да имат полза от ежеседмично прилагане на доцетаксел.

Не са отбелязани статистически разлики между терапевтичните групи по отношение Общо качество на живот.

Стомашен аденокарцином

Проведено е многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS ≥ 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m² на ден 1) в комбинация с дисплатин (C) (75



mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m² дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP ($p = 0,0004$) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга ($p = 0,0201$) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

Крайна точка	TCF n = 221	CF n = 224
Медиана на TTP (месеци) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Коефициент на риск (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-стойност	0,0004	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-годишна оценка (%)	18,4	8,8
Коефициент на риск (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-стойност	0,0201	
Обща степен на повлияване (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-стойност	0,0106	
Прогресиращо заболяване като най-добър общ отговор (%)	16,7	25,9

*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, в сравнение с CF рамото.

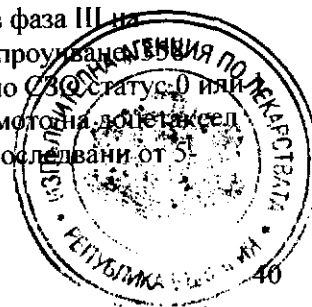
Осъвременен анализ за преживяемостта, проведен с медиана на времето на проследяване 41,6 месеца, вече не показва статистически значима разлика, въпреки че винаги е бил в полза на TCF схемата, и показва, че ползата от TCF пред CF се наблюдава ясно между 18-я и 30-я месец от проследяването.

Като цяло, резултатите за качество на живот (QoL) и клинична полза, системно показват подобрение в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имат по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника ($p = 0,0121$), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky ($p = 0,0088$), в сравнение с пациентите, лекувани с CF.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване са участвали пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по ECOG статус 0 или 1 са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² последван от цисплатин (P) 75 mg/m² последвани от 5-



флуороурацил (F) 750 mg/m² на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите, чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TPF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² последван от 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), е значително по-дълга при TPF рамото сравнено с PF рамото, $p = 0,0042$ (медиана на PFS: съответно 11,4 спрямо 8,3 месеца) с обща медиана на времето за проследяване 33,7 месеца. Медианата на общата преживяемост също е значително по-висока в полза на TPF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%, $p = 0,0128$. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

Ефикасност на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCN (Intent-to-Treat анализ)

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	



Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-стойност	0,0457	

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-FU

*Сох модел (корекция за мястото на първичния тумор, T и N клинични стадии и PSWHO)

** Логаритмично трансформиран ренков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

Пациентите, лекувани с TPF показват значително по-малко влошаване на техния общ здравен статус сравнено с тези, лекувани с PF (p = 0,01, по скалата на EORTC QLQ-C30).

Клинично значими параметри

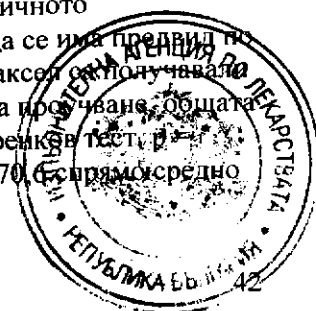
Скалата за оценка на статуса относно подскарите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF. Медианата на времето до първо влошаване по C30 е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интезитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

• Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено изпитване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Проучваната популация включва пациенти с практически невъзможно хирургично отстраняване на заболяването, пациенти с малка вероятност за хирургично лечение и пациенти, при които се цели запазване на органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите.

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия, прилагана като 30 минутна до три часова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интавенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия на ден 1, последван от продължителна интавенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден за 5 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT).

Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракционирание (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy). Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид на всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков тест, p = 0,0058) при доцетаксел-съдържащата схема сравнено с PF (медиана на OS: 70,6 спрямо средно



30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност в сравнение с PF (Коефициент на риск HR = 0,70, 95% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран ренков тест, $p = 0,004$. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

Ефикасност на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал SCCHN (Intent-to-Treat анализ)

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Коефициент на риск: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-стойност	0,0058	
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Коефициент на риск: (95% CI)	0,71 (0,56 – 0,90)	
**p-стойност	0,004	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от химиотерапия (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-стойност	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия ± химиолъчетерапия] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-стойност	0,209	

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-FU

* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

** некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест, некоригиран за многократни сравнения

*** Chi-square тест, некоригиран за многократни сравнения

NA- неприложимо

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с доцетаксел във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-415 mg/m² по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и



съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α , β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m² под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 $\mu\text{g/ml}$ със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Средните стойности на тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m² и 113 l. Интериндивидуалните вариации на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с ¹⁴C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и изпражненията отговаря съответно на 6% и 75% от приложеното радиоактивно вещество. Около 80% от полученото в изпражненията радиоактивно вещество се екскретира по време на първите 48 часа под формата на един главен неактивен метаболит и 3 второстепенни неактивни метаболита и много малки количества непроменен лекарствен продукт.

Специални популации

Възраст и пол

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

Чернодробно увреждане

При малък брой пациенти (n = 23) с клинични данни от биохимичните изследвания, сочещи леко до умерено увреждане на чернодробната функция (ALT, AST $\geq$ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза $\geq$ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. точка 4.2).

Задържане на течности

Клирънсът на доцетаксел не е променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности и липсват данни при пациенти с тежка задръжка на течности.

Комбинирана терапия

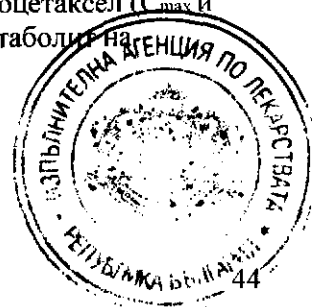
Доксорубицин

Когато се използват в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и плазмените нива на доксорубицинол (метаболит на доксорубицин). Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не се повлиява от едновременното им приложение.

Капецитабин

Проучване фаза I, оценяващо ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел и обратното показва, че капецитабин не влияе върху фармакокинетиката на доцетаксел (C_{max} и AUC) и доцетаксел няма ефект върху фармакокинетиката на съответния метаболит на капецитабин наречен 5'-DFUR.

Цисплатин



Клирънсът на доцетаксел при комбинирана терапия с цисплатин е подобен на този, наблюдаван при монотерапия. Фармакокинетичният профил на цисплатин, приложен скоро след инфузия на доцетаксел е подобен на този, наблюдаван при цисплатин като монотерапия.

Цисплатин и 5-флуороурацил

Комбинираното приложение на доцетаксел, цисплатин и 5-флуороурацил при 12 пациенти със солидни тумори, няма влияние върху фармакокинетиката на всеки отделен лекарствен продукт.

Преднизон и дексаметазон

Ефектът на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел, приложен със стандартна премедикация с дексаметазон е изследван при 42 пациенти.

Преднизон

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е мутагенен при *in vitro* микронуклеарен тест и тест за хромозомни-аберации върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Той обаче не предизвиква мутагенност при теста на Ames или при теста за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

Нежеланите ефекти върху тестисите, наблюдавани при проучвания за токсичност при гризачи предполагат, че доцетаксел може да увреди мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

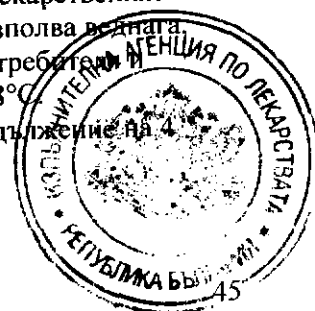
С обем на напълване 20 mg/1 ml: 18 месеца

С обем на напълване 80 mg/4 ml: 2 години

С обем на напълване 160 mg/8 ml: 2 години

След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не се използва веднага, отговорността за продължителността и условията на съхранение остава за потребителя. И обикновено не трябва да се съхранява повече от 24 часа при температура 2 - 8°C. Химическата и физическата стабилност при употреба е демонстрирана в продължение на 4 седмици, при температура 2 - 8°C.



След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва веднага, отговорността за продължителността и условията на съхранение остава за потребителя и обикновено не трябва да се съхранява повече от 24 часа между 2 и 8°C, освен ако разтварянето се извърши в контролирани и валидирани асептични условия. Химическата и физическата стабилност след разреждане/разтваряне е демонстрирана в полиолефинови сакове за 72 часа при 2 до 8°C и за 8 часа при 25°C.

Доцетаксел инфузионен разтвор е пренаситен разтвор и следователно може да кристализира с течение на времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде повече използван и трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен стъклен флакон (тип I) с хлоробутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 1 ml концентрат.

Безцветен стъклен флакон (тип I) с хлоробутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 4 ml концентрат.

Безцветен стъклен флакон (тип I) с хлоробутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 8 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на доцетаксел. Препоръчва се използването на ръкавици.

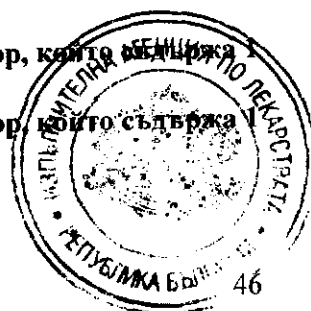
Ако концентратът или инфузионният разтвор на доцетаксел влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът или инфузионният разтвор на доцетаксел влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител), с този лекарствен продукт.

- Доцетаксел Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, който съдържа 1 флакон с 1 ml (20 mg/1ml).
- Доцетаксел Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, който съдържа 1 флакон с 4 ml (80 mg/4ml).



- **Доцетаксел Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, който съдържа 1 флакон с 8 ml (160 mg/8ml).**

Доцетаксел Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разтваряне с разтворител и е готов за добавяне в разтвора за инфузия.

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва незабавно.

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимия брой флакони Доцетаксел Булгермед концентрат за инфузионен разтвор да престоят 5 минути преди употреба при температура от 20 - 25°C.

Може да са необходими повече от 1 флакон Доцетаксел Булгермед концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка с игла 21G.

Всеки ml лекарствен продукт съдържа 20 mg доцетаксел.

Необходимият обем Доцетаксел Булгермед концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак, съдържащ или 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия.

Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем инфузионен носител така, че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Въпреки че времето за контакт е ограничено, като предпазна мярка се препоръчва използването само на оборудване и комплекти за прилагане, които не са PVC.

Както при всички парентерални продукти, Доцетаксел Булгермед инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булгермед ВЕ ООД
ул. Бистришко шосе 7
1756 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№ 20200053



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.03.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2021 г.

