

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

|                                                  |               |
|--------------------------------------------------|---------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |               |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |               |
| Към Рег. №                                       | 20180185      |
| Разрешение №                                     | BG/MK/MK-5724 |
| Одобряване №                                     | 05.04.2021    |

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толнекса 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Tolnexa 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един флакон от 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.

Един флакон от 4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 80 mg доцетаксел.

Един флакон от 8 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 160 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие:

Един флакон от 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 0,5 ml етанол, безводен (395 mg).

Един флакон от 4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 ml етанол, безводен (1 580 mg).

Един флакон от 8 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 4 ml етанол, безводен (3 160 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бистър, бледожълт до кафеникавожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин 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 пациентки с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, адювантната терапия трябва да бъде ограничена до пациентки, подходящи да получават химиотерапия, съгласно установените международни критерии за първична терапия на ранен рак на гърдата (вж. точка 5.1).

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин е показан за лечение на пациентки 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 пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ агент.



Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е показан за лечение на пациентки с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 и които преди това не са били лекувани с химиотерапия за метастатично заболяване.

Доцетаксел в комбинация с капецитабин е показан за лечение на пациентки 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 иноперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен рак при пациенти, които не са получавали химиотерапия по повод това заболяване.

#### Рак на простатата

Доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата.

Доцетаксел в комбинация с андроген-изчерпваща терапия (androgen-deprivation therapy, ADT), със или без преднизон или преднизолон, е показан за лечение на пациенти с метастатичен хормоночувствителен 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 не са получавали преди това 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 сквамозноклетъчен 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, рак на стомаха и рак 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 метастатичен, резистентен на кастрация 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).

При метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата, независимо от съпътстващата употреба на преднизон или преднизолон, препоръчителната схема на премедикация е перорален дексаметазон 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.4).

За намаляване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцит-колониостимулиращ 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 засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  приложен 1 час след доксорубицин  $50 \text{ mg/m}^2$  и циклофосфамид  $500 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (TAC режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е  $100 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  се прилага в комбинация с доксорубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е  $100 \text{ mg/m}^2$  на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване, първоначалната инфузия на доцетаксел е започвана на следващия ден след първата доза трастузумаб. Следващите дози доцетаксел са прилагани незабавно след приключване на инфузията с трастузумаб, ако предходната доза трастузумаб е толерирана добре. За дозата и приложението на трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза  $1250 \text{ mg/m}^2$  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 съобразно с телесната повърхност, вижте Кратката характеристика на продукта капецитабин.

#### Недребноклетъчен белодробен рак

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчителната схема на прилагане е доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  последван незабавно от цисплатин  $75 \text{ mg/m}^2$  в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

*Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата*

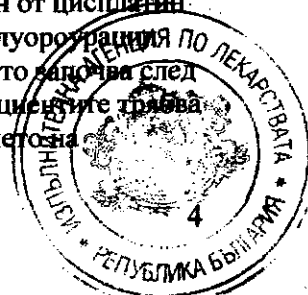
Препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$ . Преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1).

*Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата*

Препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици за 6 цикъла. Преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно може да се прилагат непрекъснато.

#### Стомашен аденокарцином

Препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия, последван от цисплатин  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1- до 3- часова инфузия (и двата само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил  $750 \text{ mg/m}^2$  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 глава и шия

Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметици и подходяща хидратация (преди и след прилагането на цисплатин). За снижаване на риска от хематологична токсичност, трябва да се използва профилактично G-CSF. Всички пациенти в рамата на доцетаксел в проучванията TAX 323 и TAX 324, получават антибиотична профилактика.

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия, последван от цисплатин  $75 \text{ mg/m}^2$  повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил  $750 \text{ mg/m}^2$  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 напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия в ден 1 последвана от цисплатин  $100 \text{ mg/m}^2$  като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил  $1000 \text{ mg/m}^2$  дневно като продължителна инфузия за 4 дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия.

За адаптиране на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

#### Корекции на дозата по време на лечение

##### Общи

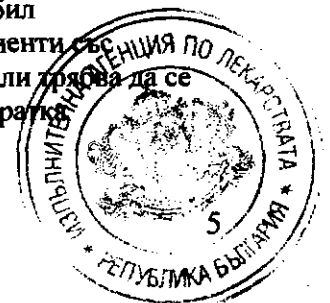
Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . При пациенти, развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите  $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия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

##### Адювантна терапия при рак на гърдата

Първична профилактика с G-CSF трябва да се обсъди при пациентки, получавали доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60 \text{ mg/m}^2$  във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациентки, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до  $60 \text{ mg/m}^2$ .

##### В комбинация с цисплатин

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



#### В комбинация с капецитабин

- За адаптиране на дозата на капецитабин, вижте Кратка характеристика на продукта капецитабин.
- При пациенти, развиващи първи епизод на токсичност Степен 2, който персистира в момента на следващия цикъл лечение с доцетаксел/капецитабин, отложете цикъла до затихване на явленията до степен 0-1 и продължете със 100% от първоначалната доза.
- При пациенти, развиващи втори епизод на токсичност Степен 2, или първи епизод на токсичност Степен 3, по което и да е време от терапевтичния цикъл, отложете лечението до затихване на явленията до степен 0-1 и продължете лечението с доцетаксел 55 mg/m<sup>2</sup>.
- При всички последващи епизоди на токсичност, или каквато и да е проява на токсичност от Степен 4, прекратете лечението с доцетаксел.

За модификации 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/m<sup>2</sup>. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m<sup>2</sup>. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m<sup>2</sup>. Пациентите не трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm<sup>3</sup>, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm<sup>3</sup>. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират.(вж. точка 4.4).

Препоръчително адаптиране на дозата при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (5-FU).

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

За корекция на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте съответната Кратка характеристика на продуктите.

При основните SCCN изпитвания, пациенти, които са развили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения, или инфекция), е препоръчана употребата на G-CSF за осигуряване на профилактично покритие (напр. 6-15 ден) във всички последващи цикли.

#### Специални популации

##### Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m<sup>2</sup> като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST над 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти 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 се прилага, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, основното 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

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

При педиатричната популация употребата на доцетаксел няма релевантно значение при индикациите 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.

#### Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба при хора в старческа възраст. В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече 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.

Пациенти с изходен брой на неутрофилите < 1 500 клетки/mm<sup>3</sup>.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.2).

Противопоказанията за други лекарствени продукти при комбиниране с доцетаксел също важат.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При рак на гърдата и недребноклетъчен белодробен рак, премедикация, състояща се от перорален кортикостероид като например 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 задръжката на течности, както и на 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 явяват при медиана 7 дни, но този период 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 се възстановят до ниво  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$  (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения ( $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на 7 или повече дни) в хода на терапията 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), фебрилна неутропения и неутропенична инфекция са възниквали по-рядко, когато пациентите са получавали профилактично G-CSF. Пациентите, лекувани с TCF трябва да получават профилактично G-CSF за снижаване на риска от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Пациентите, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациентки, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, 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, трябва да бъдат мониторираны строго (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-голяма 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 бронхоспазъм. 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, бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, налагат незабавно прекратяване на терапията с доцетаксел и подходящо лечение. Пациентите развили тежки реакции на свръхчувствителност не трябва да бъдат подлагани на нов контакт с доцетаксел. Пациентите, които преди това са имали реакция на свръхчувствителност към паклитаксел, 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 и ходилата) 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).



Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP) при лечението с доцетаксел. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на сериозни кожни прояви и да се наблюдават внимателно. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, трябва да се обмисли прекратяване на приема на доцетаксел.

#### Задържане на течности

Пациентите с тежка задържка на 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.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  като самостоятелен агент, които имат серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) 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. Ето защо, препоръчителната доза на доцетаксел при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 редукция 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, основното клинично изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $> 1,5$  пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $> 2,5$  пъти ГГН и билирубин  $> 1$  път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция 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 при другите показания.

#### Бъбречно увреждане

Няма данни за пациенти с тежко увредена бъбречна функция, лекувани с доцетаксел.

#### Нервна система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага 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 (доксорубин или епирубин). Тя може да бъде умерена до тежка и е 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 три 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 доксорубин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).

Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

### Нарушения на очите

Има съобщения за кистиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел. Пациентите с нарушено зрение трябва незабавно да бъдат подложени на пълен офталмологичен преглед. В случай, че се диагностицира КМЕ, лечението с доцетаксел трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (вж. 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).

### Синдром на туморен разпад

Съобщава се за синдром на туморен разпад при лечение с доцетаксел след първия или втория цикъл (вж. точка 4.8). Пациентите, изложени на риск от синдром на туморен разпад (напр. с бъбречно увреждане, хиперурикемия, голям тумор, бърза прогресия), трябва да се наблюдават внимателно. Преди започване на лечението се препоръчва корекция на дехидратацията и лечение на високите нива на пикочна киселина.

### Други

По време на лечението трябва да се прилагат контрацептивни мерки и от мъже, и от жени; при мъже поне 6 месеца след спирането му (вж. точка 4.6).

Едновременната употреба на доцетаксел с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Допълнителни предпазни мерки при употреба при адювантно лечение на рак на гърдата

### Усложнена неутропения



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

#### Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с 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).

#### Старческа възраст

##### *Предупреждения за употреба при адювантно лечение на рак на гърдата*

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

##### *Предупреждения за употреба при резистентен на кастрация рак на простатата*

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.

##### *Предупреждения за употреба при хормоночувствителен рак на простатата*

От 545-те пациенти, лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици в проучването при хормоночувствителен рак на простатата (STAMPEDE), 296 пациенти са били на възраст 65 години или повече, а 48 пациенти са били на възраст 75 години или повече. Повече пациенти на възраст  $\geq 65$  години в рамото на доцетаксел съобщават за реакция на свръхчувствителност, неутропения, анемия, задържане на течности, диспнея и промени в ноктите, в сравнение с пациентите на възраст под 65 години. Нито едно от тези увеличения в честотата не достига 10% разлика с контролното рамо. При пациенти на 75 или повече години, неутропения, анемия, диария, диспнея и инфекция на горните дихателни пътища се съобщават с по-висока честота (поне 10% по-висока), в сравнение с по-млади пациенти.

##### *Предупреждения за употреба при стомашен аденокарцином*

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 възниквали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.



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

#### Експципиент (етанол)

20 mg/1 ml

Това лекарство съдържа до 395 mg етанол на флакон. Количеството в 1 ml от това лекарство е еквивалентно на 10 ml бира или 4 ml вино.

80 mg/4 ml

Това лекарство съдържа до 1 580 mg етанол на флакон. Количеството в 4 ml от това лекарство е еквивалентно на 40 ml бира или 17 ml вино.

160 mg/8 ml

Това лекарство съдържа до 3 160 mg етанол на флакон. Количеството в 8 ml от това лекарство е еквивалентно на 80 ml бира или 33 ml вино.

Доза от 100 mg/m<sup>2</sup> от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, би довела до излагане с 48 mg/kg етанол, което може да доведе до повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (blood alcohol concentration (BAC)) от около 8 mg/100 ml.

За сравнение, за възрастен, който изпие чаша вино или 500 ml бира, BAC вероятно е около 50 mg/100 ml.

Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропилен гликол или етанол може да доведе до натрупване на етанол и да предизвика неблагоприятни ефекти, особено при малки деца с нисък или недостатъчен метаболитен капацитет.

Тъй като това лекарство обикновено се прилага като бавна инфузия в продължение на 1 час, ефектите на алкохола могат да бъдат намалени.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите 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 P450-3A 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 CYP3A4 инхибитори, появата на нежелани реакции на доцетаксел може да се увеличи в резултат на редуциран метаболизъм. Ако едновременната употреба на мощен инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) не може да се избегне, е необходимо внимателно клинично проследяване и може да е подходящо коригиране на дозата на доцетаксел по време на лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.4). При фармакокинетично проучване с 7 пациенти, едновременното приложение на доцетаксел с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол води до сигнификантно намаление на клирънса на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е изследвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от CYP3A4, а за преднизон е известно, че индуцира CYP3A4. 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 официално изследвани, *in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините средства като еритромицин, дифенхидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин,



салицилати, сулфаметоксазол и натриев валпроат не повлияват свързването на доцетаксел с протеините. Освен това, дексаметазон не повлиява свързването на доцетаксел с протеините. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид не се повлиява от едновременното им приложение. Ограничени данни от единично неконтролирано проучване допускат взаимодействие между доцетаксел и карбоплатин. При комбиниране с доцетаксел, клирънсът на карбоплатин 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.

##### Жени с детероден потенциал

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 на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това се препоръчва на мъжете, лекувани с доцетаксел, да не създават деца по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет относно консервирането на сперма преди лечението.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма 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 нежеланите 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:

- 1312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин



- 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 (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции)
- 1276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции)
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), 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)
- 545 пациенти (проучване STAMPEDE), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT.

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) 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/ $\text{mm}^3$ ) 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 пациентки с рак на гърдата с неуспешно лечение с антрациклин (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

При комбинацията с ADT и преднизон или преднизолон (проучване STAMPEDE), нежеланите събития, възникващи през 6-те цикъла на лечение с доцетаксел и имащи поне 2% по-висока честота в рамото на лечение с доцетаксел, в сравнение с контролното рамо, са представени с помощта на скалата за степенуване СТCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

#### Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на връхчувствителност 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 със или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в



гърба, диспнея и треска или студени тръпки. Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм 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). Лекарите до умерени невросензорни признаци се характеризират с параестезия, 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 на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват 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 (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

| Системо-органични 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 с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%) |                          |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | неутропения (степен 4: 76,4%);<br>анемия (степен 3/4: 8,9%);<br>фебрилна неутропения                                          | тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)                            |                          |
| Нарушения на имунната система          | свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)                                                                                        |                                                             |                          |
| Нарушения на метаболизма и храненето   | анорексия                                                                                                                     |                                                             |                          |
| Нарушения на нервната система          | периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%);<br>периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%);<br>дисгеузия (тежка: 0,07%) |                                                             |                          |



|                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |                         |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Сърдечни нарушения                                              |                                                                                                                    | аритмия (степен 3/4: 0,7%)                                                                                                                                                     | сърдечна недостатъчност |
| Съдови нарушения                                                |                                                                                                                    | хипотония;<br>хипертония;<br>кръвоизливи                                                                                                                                       |                         |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | диспнея (тежка: 2,7%)                                                                                              |                                                                                                                                                                                |                         |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | стоматит (степен 3/4: 5,3%);<br>диария (степен 3/4: 4%);<br>гадене (степен 3/4: 4%);<br>повръщане (степен 3/4: 3%) | запек (тежък: 0,2%);<br>коремна болка (тежка: 1%);<br>стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)                                                                                 | езофагит (тежък: 0,4%)  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>кожни реакции (степен 3/4: 5,9%);<br>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%)<br>астения (тежка: 11,2%);<br>болка                                            | реакции на мястото на инфузия;<br>гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)                                                                                             |                         |
| Изследвания                                                     |                                                                                                                    | степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%);<br>степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%);<br>степен 3/4 увеличен AST (< 3%);<br>степен 3/4 увеличен ALT (< 2%) |                         |

Описание на избрани нежелани реакции на доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Редки: епизоди на кръвене 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/m<sup>2</sup> като монотерапия. Явленията 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

#### Табличен списък на нежеланите реакции на Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> 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%);<br>анемия (степен 3/4: 10,8%);<br>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%);<br>стоматит (степен 3/4: 1,7%);<br>повръщане (степен 3/4: 0,8%);<br>диария (степен 3/4: 1,7%) | запек                                           |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>кожна реакция (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%);<br>задържане на течности (тежко: 0,8%);<br>болка                                                 |                                                 |
| Изследвания                                                     |                                                                                                                          | степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)    |



Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин при рак на гърдата

| Системо-органични 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%);<br>анемия (степен 3/4: 9,4%);<br>фебрилна неутропения;<br>тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)      |                                                 |                          |
| 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;<br>аритмия (нетежка)   |                          |
| Съдови нарушения                                                |                                                                                                                                |                                                 | хипотония                |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | гадене (степен 3/4: 5%);<br>стоматит (степен 3/4: 7,8%);<br>диария (степен 3/4: 6,2%);<br>повръщане (степен 3/4: 5%);<br>Запек |                                                 |                          |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>нарушения на ноктите (тежки: 0,4%);<br>кожна реакция (нетежка)                                                    |                                                 |                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                                                                                                                | миалгия                                         |                          |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | астения (тежка: 8,1%);<br>задържане на течности (тежко: 1,2%);<br>болка                                                        | реакции на мястото на инфузия                   |                          |
| Изследвания степен                                              |                                                                                                                                | степен 3/4 повишен                              | степен 3/4 повишен       |



|  |  |                                                                                               |                                                 |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  |  | билирубин в кръвта (< 2,5%);<br>степен 3/4 повишена<br>алкална фосфатаза в<br>кръвта (< 2,5%) | AST (< 1%);<br>степен 3/4 повишен<br>ALT (< 1%) |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при недребноклетъчен рак на белия дроб

| Системо-органични 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%);<br>анемия (степен 3/4: 6,9%);<br>тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)                       | фебрилна неутропения         |                          |
| 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%);<br>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%);<br>повръщане (степен 3/4: 7,6%);<br>диария (степен 3/4: 6,4%);<br>стоматит (степен 3/4: 2%) | запек                        |                          |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>нарушения на ноктите (тежки: 0,7%);<br>кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)                                   |                              |                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | миалгия (тежка: 0,5%)                                                                                                  |                              |                          |
| Общи нарушения и                                                | астения (тежка:                                                                                                        | реакция на мястото на        |                          |



|                                 |                                                                       |                                                                                |                                                                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ефекти на мястото на приложение | 9,9%);<br>задържане на течности (тежко: 0,7%);<br>треска (G3/4: 1,2%) | инфузия;<br>болка                                                              |                                                                                         |
| Изследвания                     |                                                                       | степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%);<br>степен 3/4 повишен ALT (1,3%) | степен 3/4 повишен AST (0,5%);<br>степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%) |

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

| Системо-органни 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                                   | параестезии;<br>главоболие;<br>промяна на вкуса;<br>хипоестезия                                                                                    |                         |
| Нарушения на очите                                              | увеличена лакримация;<br>конюнктивит                                                                                                               |                         |
| Сърдечни нарушения                                              |                                                                                                                                                    | сърдечна недостатъчност |
| Съдови нарушения                                                | лимфедем                                                                                                                                           |                         |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | епистаксис;<br>фаринго-ларингеална болка;<br>назофарингит;<br>диспнея;<br>кашлица;<br>ринорея                                                      |                         |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | гадене;<br>диария;<br>повръщане;<br>запек;<br>стоматит;<br>диспепсия;<br>коремна болка                                                             |                         |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>еритема;<br>обрив;<br>нарушения на ноктите                                                                                            |                         |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | миалгия;<br>артралгия;<br>болка в                                                                                                                  |                         |



|                                                  |                                                                                                                                                        |          |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                  | крайниците;<br>болка в костите;<br>болка в гърба                                                                                                       |          |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | астения;<br>периферен оток;<br>треска;<br>умора;<br>възпаление на лигавиците;<br>болка;<br>грипоподобно заболяване;<br>гърдна болка;<br>студени тръпки | летаргия |
| Изследвания                                      | повишено телло                                                                                                                                         |          |

**Описание на избрани нежелани реакции на доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 Herceptin 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/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата**

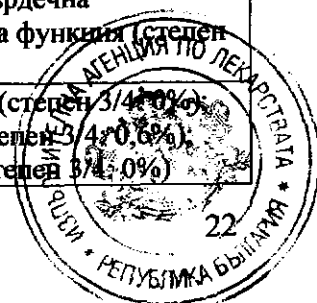
| Системо-органи класове по MedDRA               | Много чести нежелани реакции                                | Чести нежелани реакции                                                              |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                  | дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%) | замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невралгия (степен 3/4: < 1%)    |
| 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%); епистаксис (степен 3/4: < 1%) |



|                                                                 |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стомашно-чревни нарушения                                       | стоматит (степен 3/4: 18%);<br>диария (степен 3/4: 14%);<br>гадене (степен 3/4: 6%);<br>повръщане (степен 3/4: 4%);<br>запек (степен 3/4: 1%);<br>коремна болка (степен 3/4: 2%);<br>Диспепсия | горна коремна болка;<br>сухота в устата                                                                        |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%)<br>алопеция (степен 3/4: 6%);<br>нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)                                                                                     | дерматит;<br>еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%);<br>обезцветяване на ноктите;<br>онихолиза (степен 3/4: 1%) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | миалгия (степен 3/4: 2%);<br>артралгия (степен 3/4: 1%)                                                                                                                                        | болка в крайниците (степен 3/4: < 1%);<br>болка в гърба (степен 3/4: 1%);                                      |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | астения (степен 3/4: 3%);<br>треска (степен 3/4: 1%);<br>умора/слабост (степен 3/4: 5%);<br>периферен оток (степен 3/4: 1%);                                                                   | летаргия;<br>болка                                                                                             |
| Изследвания                                                     |                                                                                                                                                                                                | намалено тегло;<br>степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)                                                  |

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

| 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%);<br>анемия (степен 3/4: 4,9%)                     | тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%);<br>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%);<br>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: 0,6%);<br>диспнея (степен 3/4: 0,6%);<br>кашлица (степен 3/4: 0%) |



|                                                                 |                                                                                                                                   |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Стомашно-чревни нарушения                                       | гадене (степен 3/4: 2,4%);<br>диария (степен 3/4: 1,2%);<br>стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%);<br>повръщане (степен 3/4: 1,2%) |                                                             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция;<br>нарушения на ноктите (не тежки)                                                                                      | ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)                      |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                                                                                                                   | артралгия (степен 3/4: 0,3%);<br>миалгия (степен 3/4: 0,3%) |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | умора (степен 3/4: 3,9%);<br>Задържане на течности (тежко: 0,6%)                                                                  |                                                             |

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

| Системо-органи класове по MedDRA               | Много чести нежелани реакции                                                                                                   | Чести нежелани реакции         |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | неутропения (G3-4: 12 %)<br>анемия<br>фебрилна неутропения (G3-4: 15%)                                                         |                                |
| Нарушения на имунната система                  |                                                                                                                                | свръхчувствителност (G3-4: 1%) |
| Нарушения на ендокринната система              |                                                                                                                                | диабет (G3-4: 1%)              |
| Нарушения на метаболизма и храненето           |                                                                                                                                | анорексия                      |
| Психични нарушения                             | безсъние (G3: 1%)                                                                                                              |                                |
| Нарушения на нервната система                  | периферна сензорна невропатия (≥G3: 2%) <sup>a</sup><br>главоболие                                                             | замаяност                      |
| Нарушения на очите                             |                                                                                                                                | замъглено зрение               |
| Сърдечни нарушения                             |                                                                                                                                | хипотония (G3: 0%)             |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | диспнея (G3: 1%)<br>кашлица (G3: 0%)<br>инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)                                          | фарингит (G3: 0%)              |
| Стомашно-чревни нарушения                      | диария (G3: 3%)<br>стоматит (G3: 0%)<br>запек (G3: 0%)<br>гадене (G3: 1%)<br>диспепсия<br>коремна болка (G3: 0%)<br>метеоризъм | повръщане (G3: 1%)             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | алопеция (G3: 3%) <sup>a</sup><br>нарушения на ноктите (G3: 1%)                                                                | обрив                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и     | миалгия                                                                                                                        |                                |



|                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| съединителната тъкан                             |                                                                                                     |                                                                                                                                   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | летаргия (G3-4: 2%)<br>гриппоподобни симптоми (G3: 0%)<br>астения (G3: 0%)<br>задържане на течности | повишена температура (G3: 1%)<br>орална кандидоза<br>хипокалциемия (G3: 0%)<br>хипофосфатемия (G3-4: 1%)<br>хипокалиемия (G3: 0%) |

\* От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - сборни данни

| Системо-органични класове по MedDRA            | Много чести нежелани реакции                                                                                                                            | Чести нежелани реакции                                | Нечести нежелани реакции                                                                      |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                          | инфекция (степен 3/4: 2,4%);<br>неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)                                                                               |                                                       |                                                                                               |
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | анемия (степен 3/4: 3,0%);<br>неутропения (степен 3/4: 59,2%);<br>тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%);<br>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%);<br>периферна сензорна невропатия (степен 3/4: <0,1%)                                                                      | периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)         | синкоп (степен 3/4: 0%)<br>невротоксичност (степен 3/4: 0%)<br>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%)<br>флебит (степен 3/4: 0%) | лимфедем (степен 3/4: 0%)                                                                     |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |                                                                                                                                                         | кашлица (степен 3/4: 0%)                              |                                                                                               |



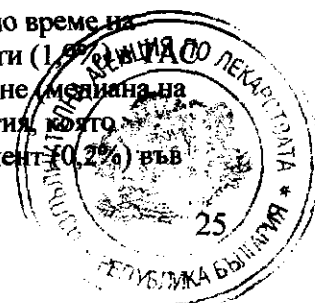
|                                                                 |                                                                                                                                                      |                                                                                      |  |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Стомашно-чревни нарушения                                       | гадене (степен 3/4: 5,0%);<br>стоматит (степен 3/4: 6,0%);<br>повръщане (степен 3/4: 4,2%)<br>диария (степен 3/4: 3,4%);<br>запек (степен 3/4: 0,5%) | коремна болка (степен 3/4: 0,4%)                                                     |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | алопеция (персистираща: < 3 %);<br>нарушения на кожата (G3/4: 0,6%)<br>нарушения на ноктите (G3/4: 0,4%)                                             |                                                                                      |  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | миалгия (степен 3/4: 0,7%);<br>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%);<br>пирексия (степен 3/4: неприложимо);<br>периферен оток (степен 3/4: 0,2%)                                             |                                                                                      |  |
| Изследвания                                                     |                                                                                                                                                      | увеличаване на теллото (степен 3/4: 0%);<br>намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%) |  |

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки 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 (11,3%) в TAC рамото и 15 пациенти (2%) във FAC 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 TAC рамото и при 2 пациенти (0,3%) във FAC 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 TAC рамото и 4 пациенти (0,8%) във FAC 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 TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) във FAC рамото.



### *Сърдечни нарушения*

При проучването TAX316, 26 пациенти (3,5%) в ТАС рамото и 17 пациенти (2,3%) във FAC 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 FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.

При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в ТАС рамото и 3 пациенти (0,6%) във FAC рамото са развили застойна сърдечна недостатъчност по време на периода на проследяване. В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 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 FAC 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 FAC пациенти (87,6%).

В края на периода на проследяване (действителна медиана – време на проследяване 8 години), персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%). При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана алоpecia, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 49 пациенти (9,2%) в ТАС рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC 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 FAC 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 във FAC рамото.

### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

При проучването TAX316, аменорея, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията е съобщена при 202 от 744 пациенти в ТАС рамото (27,2%) и 125 от 736 пациенти във FAC 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 FAC рамото (11,7%).

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана аменорея, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 18 пациенти (3,4%) в ТАС рамото и 5 пациенти (1,0%) във FAC 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 пациент (0,8%) във FAC 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 FAC 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 FAC 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 FAC 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 FAC рамото (0,1%).

При проучването TAX316, астения, започнала по време на периода на лечение и 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 FAC 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%) в ТАС рамото не е имал периферен оток, а персистиращ периферен оток е наблюдаван при 1 пациент (0,2%) във FAC рамото.

Лимфедем, 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 лимфедем 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 (0,1%) 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 съобщени 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.

#### Неутропенични усложнения при пациенти, получаващи ТАС с или без първична профилактика с G-CSF (GEICAM 9 805)

|                                        | Без първична G-CSF<br>профилактика<br>(n = 111)<br>n (%) | С първична G-CSF<br>профилактика<br>(n = 421)<br>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<br>(степен 3-4) | 2 (1.8)                                                  | 5 (1.2)                                                |

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с епидоратин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином



| Системо-органични класове по MedDRA              | Много чести нежелани реакции                                                                                                   | Чести нежелани реакции                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                            | неутропенична инфекция;<br>инфекция (степен 3/4: 11,7%)                                                                        |                                                                                                                                     |
| Нарушения на кръвта и лимфната система           | анемия (степен 3/4: 20,9%);<br>неутропения (степен 3/4: 83,2%);<br>тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%);<br>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%);<br>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%);<br>гадене (степен 3/4: 16%);<br>стоматит (степен 3/4: 23,7%);<br>повръщане (степен 3/4: 14,3%)     | запек (степен 3/4: 1,0%);<br>стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%);<br>езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%) |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           | алопеция (степен 3/4: 4,0%)                                                                                                    | обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%);<br>нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%);<br>ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)          |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | летаргия (степен 3/4: 19,0%);<br>треска (степен 3/4: 2,3%);<br>задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)            |                                                                                                                                     |

Описание на избрани нежелани реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> 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 без профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия



- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

| Системо-органични класове по MedDR                                            | Много чести нежелани реакции                                                                                             | Чести нежелани реакции                                                                                                                                   | Нечести нежелани реакции   |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Инфекции и инфестации                                                         | инфекция (степен 3/4: 6,3%);<br>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%);<br>анемия (степен 3/4: 9,2%);<br>тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)                     | фебрилна неутропения                                                                                                                                     |                            |
| Нарушения на имунната система                                                 |                                                                                                                          | свръхчувствителност (не тежка)                                                                                                                           |                            |
| Нарушения на метаболизма и храненето                                          | анорексия (степен 3/4: 0,6%)                                                                                             |                                                                                                                                                          |                            |
| Нарушения на нервната система                                                 | дисгеузия/паросмия; периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)                                                     | замайване                                                                                                                                                |                            |
| Нарушения на очите                                                            |                                                                                                                          | увеличена лакримация;<br>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%);<br>стоматит (степен 3/4: 4,0%);<br>диария (степен 3/4: 2,9%);<br>повръщане (степен 3/4: 0,6%) | запек;<br>езофагит/дисфагия/<br>болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%);<br>коремна болка;<br>диспепсия;<br>стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%) |                            |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                        | алопеция (степен 3/4: 10,9%)                                                                                             | обрив със сърбеж;<br>суха кожа;<br>ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)                                                                              |                            |
| Нарушения на                                                                  |                                                                                                                          | миалгия (степен 3/4:                                                                                                                                     |                            |



|                                                    |                                                                                              |                |  |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--|
| мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                                                                              | 0,6%)          |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | летаргия (степен 3/4: 3,4%);<br>треска (степен 3/4: 0,6%);<br>задържане на течности;<br>оток |                |  |
| Изследвания                                        |                                                                                              | повишено телло |  |

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

| Системо-органични 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%);<br>анемия (степен 3/4: 12,4%);<br>тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%);<br>фебрилна неутропения |                                                                                  |                          |
| Нарушения на имунната система                                                 |                                                                                                                                |                                                                                  | свръхчувствителност      |
| Нарушения на метаболизма и храненето                                          | анорексия (степен 3/4: 12,0%)                                                                                                  |                                                                                  |                          |
| Нарушения на нервната система                                                 | дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%);<br>периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)                                     | замайване (степен 3/4: 2,0%);<br>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%)                                                                                          |                                                                                  |                          |
| Сърдечни нарушения                                                            |                                                                                                                                | аритмия (степен 3/4: 2,0%)                                                       | миокардна исхемия        |
| Съдови нарушения                                                              |                                                                                                                                |                                                                                  | венозно нарушение        |
| Стомашно-чревни нарушения                                                     | гадене (степен 3/4: 13,9%);<br>стоматит (степен 3/4: 20,7%);<br>повръщане (степен                                              | диспепсия (степен 3/4: 0,8%);<br>стомашно-чревна болка (степен 3/4:              |                          |



|                                                                          |                                                                                                                                                    |                                                              |                |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|
|                                                                          | 3/4: 8,4%);<br>диария (степен 3/4:<br>6,8%);<br>езофагит/дисфагия/бо<br>лка при преглъщане<br>(степен 3/4: 12,0%);<br>запек (степен 3/4:<br>0,4%); | 1,2%);<br>стомашно-чревна<br>хеморагия<br>(степен 3/4: 0,4%) |                |
| Нарушения на кожата<br>и подкожната тъкан                                | алопеция (степен 3/4:<br>4,0%);<br>обрив със сърбеж                                                                                                | суха кожа;<br>десквамация                                    |                |
| Нарушения на<br>мускулно-скелетната<br>система и<br>съединителната тъкан |                                                                                                                                                    | миалгия (степен 3/4:<br>0,4%)                                |                |
| Общи нарушения и<br>ефекти на мястото на<br>приложение                   | летаргия (степен 3/4:<br>4,0%);<br>треска (степен 3/4:<br>3,6%);<br>задържане на<br>течности<br>(степен 3/4: 1,2%);<br>оток (степен 3/4:<br>1,2%)  |                                                              |                |
| Изследвания                                                              | намалено 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 подтискане 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 лекарството.

#### *Нарушения на очите*



Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, 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. Има докладвани случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *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 и/или циклофосфамид.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Рядко се съобщават остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмотит, интестинален белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, които може да са свързани с фатален изход. 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).

Съобщени са редки случаи на дехидратация като последица от стомашно-чревни събития, включително ентероколит и стомашно-чревна перфорация.

Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

#### *Хепато-билиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Случаи на кожен лупус еритематозус, булозни ерупции като еритема мултиформе и тежки кожни нежелани реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщавани при доцетаксел. 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 едновременна 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 прешестваша екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на прешестваша 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 храненето и метаболизма

Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Съобщавани са случаи на хипонатриемия, често свързана с дехидратация, повръщане и пневмония. Наблюдавани са хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия, обикновено свързани със стомашно-чревни нарушения и особено с диария. Съобщава се за синдром на туморен разпад, с възможен летален изход (с неизвестна честота).

#### Нарушения на мускулно-скелетната система

Съобщава се за миозит при доцетаксел (с неизвестна честота).

#### 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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Има няколко съобщения за предозиране. Не е известен антидот за предозиране с доцетаксел.

#### Симптоми

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.

#### Поведение

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и жизнените му функции да бъдат под непосредствено наблюдение.

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: Антинеопластични средства, 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, която 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 пряко ексцизирани човешки туморни клетки по време на клоногенни 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, свръхекспресиращи 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

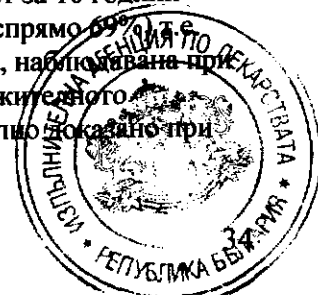
#### Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

##### 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 пациентки 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 пациентки са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> последван от флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (рамо на FAC). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на едночасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките 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, пациентките 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 пациентките, получили TAC и 72% от пациентките, 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 пациентките, получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска със 6% ( $p = 0,0043$ ). Общата преживяемост за 10 години също 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, положителното съотношение полза/риск за TAC 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 с FAC.

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

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

\*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 9805)

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/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup>, последван от флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (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 седмици. 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 (медиана на времето на проследяване 77 месеца). Актуализираният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали своята 10-годишна (медиана на времето на проследяване 10 години и 10 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 проследяване 77 месеца е доказана сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с FAC рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с FAC (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 FAC (коефициент на риск = 0,84; 95% CI (0,65-1,08),  $p = 0,1646$ ). Данните за DFS 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 FAC (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 FAC 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 FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в ТАС рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на ТАС- лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (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)

| Подгрупи пациенти                          | Брой пациенти в ТАС групата | Преживяемост, свободна от заболяване |           |
|--------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------|
|                                            |                             | Коефициент на риск*                  | 95% CI    |
| <b>Общо</b>                                | 539                         | 0,68                                 | 0,49-0,93 |
| <b>Възрастова категория 1</b>              |                             |                                      |           |
| <50 години                                 | 260                         | 0,67                                 | 0,43-1,05 |
| ≥50 години                                 | 279                         | 0,67                                 | 0,43-1,05 |
| <b>Възрастова категория 2</b>              |                             |                                      |           |
| <35 години                                 | 42                          | 0,31                                 | 0,11-0,89 |
| ≥35 години                                 | 497                         | 0,73                                 | 0,52-1,01 |
| <b>Хормонален рецепторен статус</b>        |                             |                                      |           |
| отрицателно                                | 195                         | 0,7                                  | 0,45-1,1  |
| положително                                | 344                         | 0,62                                 | 0,4-0,97  |
| <b>Големина на тумора</b>                  |                             |                                      |           |
| ≤ 2 cm                                     | 285                         | 0,69                                 | 0,43-1,1  |
| >2 cm                                      | 254                         | 0,68                                 | 0,45-1,04 |
| <b>Хистологична степен</b>                 |                             |                                      |           |
| степен 1<br>(включително неопенена степен) | 64                          | 0,79                                 | 0,24-2,66 |



|                               |     |      |           |
|-------------------------------|-----|------|-----------|
| Степен 2                      | 216 | 0,77 | 0,46-1,3  |
| Степен 3                      | 259 | 0,59 | 0,39-0,9  |
| <b>Менопаузално състояние</b> |     |      |           |
| пре-менопауза                 | 285 | 0,64 | 0,40-1    |
| пост-менопауза                | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

\* коефициент на риск (TAC/FAC) по-малко от 1 показва, че TAC 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)

|                                                               | TAC               | FAC               | Коефициент на риск (TAC/FAC) |             |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|-------------|
| Подгрупи                                                      | (n=539)           | (n=521)           | (95% CI)                     | p-стойности |
| Отговаря на релативните критерии за химиотерапия <sup>a</sup> |                   |                   |                              |             |
| Не                                                            | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796 (0,434 – 1,459)        | 0,4593      |
| Да                                                            | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(23,5%) | 0,606 (0,42 – 0,877)         | 0,0072      |

TAC = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

FAC = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици са проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

При пациентките, неповлияни се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравнен с доксорубин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубин 14 месеца, p = 0,38) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубин 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 пациентки на доцетаксел (2%) са прекратили лечението поради задръжка на течности, докато 15 пациенти на доксорубин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m<sup>2</sup> на всеки 6 седмици и 6 mg/m<sup>2</sup> 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).

Проведно е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел  $100 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия или паклитаксел  $175 \text{ mg/m}^2$  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*

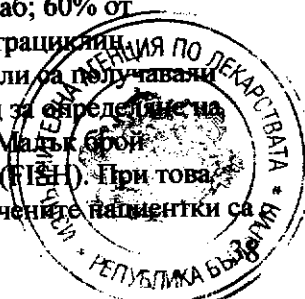
Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) в комбинация с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (рамо АТ) спрямо доксорубицин ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) в комбинация с циклофосфамид ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (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 с  $\geq 20\%$  ( $13,1\%$  спрямо  $6,1\%$ ), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 30\%$  ( $6,2\%$  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 пациентки 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 пациентки са рандомизирани да получават доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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 пациентки 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 IHC 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

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

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

<sup>1</sup>Пълен набор анализ (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Изчислена медиана на преживяемост.

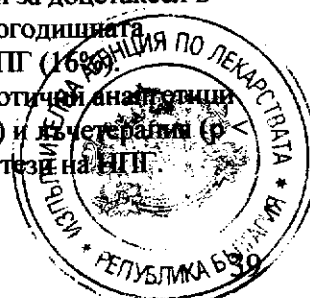
#### Доцетаксел в комбинация с капецитабин

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/m<sup>2</sup> под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> 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 лекарствени продукти (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите, лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> в сравнение с тези на НПГ.



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 неполучавали 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<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), или винорелбин (V) 25 mg/m<sup>2</sup> приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22, последван от цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> приложен 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<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | Статистически анализ                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обща преживяемост<br>(Първична крайна точка):<br>Медиана на преживяемост<br>(месеци) | 11,3            | 10,1            | Коефициент на риска: 1.122<br>[97.2% CI: 0.937; 1.342]*<br>Терапевтична разлика: 5.4%<br>[95% CI: -1.1; 12.0] |
| 1-годишна преживяемост (%)                                                           | 46              | 41              | Терапевтична разлика: 6.2%<br>[95% CI: 0.2; 12.3]                                                             |
| 2-годишна преживяемост (%)                                                           | 21              | 14              |                                                                                                               |
| Медиана на времето до<br>прогресия (седмици):                                        | 22,0            | 23,0            | Коефициент на риска: 1.032<br>[95% CI: 0.876; 1.216]                                                          |
| Обща степен на повлияване<br>(%):                                                    | 31,6            | 24,5            | Терапевтична разлика: 7.1%<br>[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.

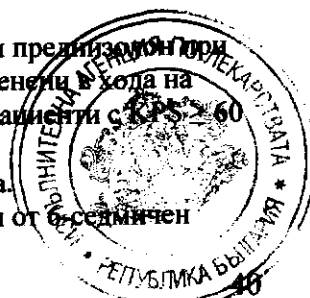
За комбинацията доцетаксел /карбоплатин не може да се докаже нито еквивалентна, нито не по-ниска ефикасност в сравнение с референтната терапевтичната комбинация VCis.

#### Рак на простатата

##### Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизон при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III (TAX 327). Общо 1 006 пациенти с KPS ≥ 60 са рандомизирани в следните терапевтични групи:

- Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m<sup>2</sup> приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.



- Митоксантрон 12 mg/m<sup>2</sup> 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, наблюдавана в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не е статистически значима в сравнение с контролното рамо на митоксантрон. Крайните точки за ефикасност при рамената на доцетаксел спрямо контролното рамо са резюмирани в следната таблица:

| Крайна точка                        | Доцетаксел<br>всеки 3<br>седмици | Доцетаксел всяка<br>седмица | Митоксантрон<br>на всеки 3<br>седмици |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Брой пациенти                       | 335                              | 334                         | 337                                   |
| Медиана на преживяемост (месеци)    | 18,9                             | 17,4                        | 16,5                                  |
| 95% CI                              | (17,0-21,2)                      | (15,7-19,0)                 | (14,4-18,6)                           |
| Коефициент на риск:                 | 0,761                            | 0,912                       | --                                    |
| 95% CI                              | (0,619-0,936)                    | (0,747-1,113)               | --                                    |
| p-стойности <sup>†</sup> *          | 0,0094                           | 0,3624                      | --                                    |
| Брой пациенти                       | 291                              | 282                         | 300                                   |
| Степен на повлияване на PSA □ □ (%) | 45,4                             | 47,9                        | 31,7                                  |
| 95% CI                              | (39,5-51,3)                      | (41,9-53,9)                 | (26,4-37,3)                           |
| p-стойности*                        | 0,0005                           | <0,0001                     | --                                    |
| Брой пациенти                       | 153                              | 154                         | 157                                   |
| Степен на повлияване на болката (%) | 34,6                             | 31,2                        | 21,7                                  |
| 95% CI                              | (27,1-42,7)                      | (24,0-39,1)                 | (15,5-28,9)                           |
| p-стойности*                        | 0,0107                           | 0,0798                      | --                                    |
| Брой пациенти                       | 141                              | 134                         | 137                                   |
| Степен на повлияване на тумора (%)  | 12,1                             | 8,2                         | 6,6                                   |
| 95% CI                              | (7,2-18,6)                       | (4,2-14,2)                  | (3,0-12,1)                            |
| p-стойности*                        | 0,1112                           | 0,5853                      | --                                    |

<sup>†</sup>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.

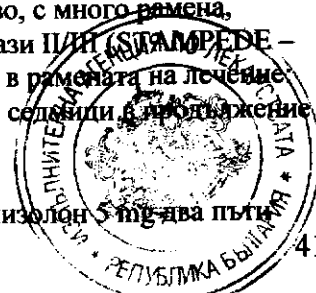
Не са отбелязани статистически разлики между терапевтичните групи по отношение Общо качество на живот.

#### Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата Проучване STAMPEDE

Безопасността и ефикасността на доцетаксел, приложен съпътстващо със стандартна терапия (ADT) при пациенти с локално авансирал или метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата с висок риск, са оценявани в рандомизирано, многоцентрово, с много рамена, многостайно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в рамената на лечение

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup>, прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- Стандартно лечение самостоятелно.

Схемата с доцетаксел се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти



дневно непрекъснато.

От 1776-те рандомизирани пациенти, 1086 (61%) са имали метастатично заболяване, 362 са рандомизирани на доцетаксел в комбинация със стандартно лечение, а 724 са получавали стандартно лечение самостоятелно.

При тези пациенти с метастатичен рак на простатата, медианата на обща преживяемост е значително по-дълга в групите на лечение с доцетаксел, в сравнение с групата само със стандартно лечение, като медианата на обща преживяемост се удължава с 19 месеца при добавянето на доцетаксел към стандартното лечение ( $HR = 0,76$ , 95% CI = 0,62-0,92,  $p=0,005$ ).

Резултатите за ефикасност при пациентите с метастатичен рак на простатата в рамките на лечение с доцетаксел спрямо контролното рамо са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон и стандартно лечение при терапията на пациенти с метастатичен хормоночувствителен рак на простатата (STAMPEDE).

| Крайна точка                                   | Доцетаксел + стандартно лечение | Стандартно лечение самостоятелно |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Брой пациенти с метастатичен рак на простатата | 362                             | 724                              |
| Медиана на обща преживяемост (месеци)          | 62                              | 43                               |
| 95% CI                                         | 51-73                           | 40-48                            |
| Коригиран коефициент на риска                  | 0,76                            |                                  |
| 95% CI                                         | (0,62-0,92)                     |                                  |
| p-стойност <sup>a</sup>                        | 0,005                           |                                  |
| Преживяемост без неуспех <sup>b</sup>          |                                 |                                  |
| Медиана (месеци)                               | 20.4                            | 12                               |
| 95% CI                                         | 16.8-25.2                       | 9.6-12                           |
| Коригиран коефициент на риск <sup>a</sup>      | 0,66                            |                                  |
| 95% CI                                         | (0,57-0,76)                     |                                  |
| p-стойност <sup>a</sup>                        | < 0,001                         |                                  |

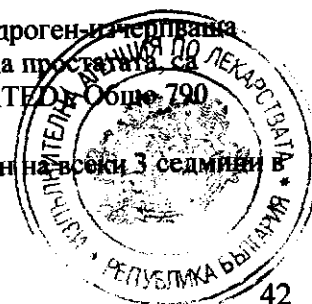
<sup>a</sup> p-стойност, изчислена от теста за коефициент на вероятност и коригирана за всички стратификационни фактори (с изключение на централна и планирана хормонална терапия), и стратифицирана по период на изпитването

<sup>b</sup> Преживяемост без неуспех: времето от рандомизация до първи данни за поне едно от следните: биохимичен неуспех (определен като повишаване на PSA с 50% над най- ниската стойност в рамките на 24 седмици и над 4 ng/ml и потвърден чрез повторно изследване или лечение); прогресия, локално, в лимфните възли, или далечни метастази; събитие, свързано със скелета; или смърт от рак на простатата.

### Проучване CHAARTED

Безопасността и ефикасността на доцетаксел, приложен в началото на андроген-отрицателна терапия (ADT) при пациенти с метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата, са оценявани в рандомизирано, фаза III, многоцентрово проучване (CHAARTED). Общо 790 пациенти от мъжки пол са били разпределени в 2-те групи на лечение:

- ADT + доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> приложен в началото на ADT, прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- ADT самостоятелно



Медианата на обща преживяемост е значително по-дълга в групата на лечение с доцетаксел, в сравнение с групата на ADT самостоятелно, като медианата на обща преживяемост се удължава с 13,6 месеца с добавянето на доцетаксел към ADT (коефициент на риска (HR) = 0,61, 95% доверителен интервал (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Резултатите за ефикасност на рамото на лечение с доцетаксел спрямо контролното рамо са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел и ADT при лечение на пациенти с метастатичен хормоночувствителен рак на простатата (CHAARTED)

| Крайна точка                                                     | Docetaxel +ADT | ADT alone   |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
| Брой пациенти                                                    | 397            | 393         |
| Медиана на обща преживяемост (месеци)                            |                |             |
| Всички пациенти                                                  | 57,6           | 44,0        |
| 95% CI                                                           | 49,1-72,8      | 34,4-49,1   |
| Коригиран коефициент на риска                                    | 0,61           | --          |
| 95% CI                                                           | (0,47-0,80)    | --          |
| p-стойност <sup>a</sup>                                          | 0,0003         | --          |
| Преживяемост без прогресия                                       |                |             |
| Медиана (месеци)                                                 | 19,8           | 11,6        |
| 95% CI                                                           | 16,7-22,8      | 10,8-14,3   |
| Коригиран коефициент на риска                                    | 0,60           | --          |
| 95% CI                                                           | 0,51-0,72      | --          |
| p-стойност <sup>*</sup>                                          | P<0,0001       | --          |
| PSA отговор <sup>**</sup> на 6 месеца– N(%)                      | 127 (32,0)     | 77 (19,6)   |
| p-стойност <sup>**</sup>                                         | <0,0001        | --          |
| PSA отговор <sup>**</sup> на 12 месеца– N(%)                     | 110 (27,7)     | 66 (16,8)   |
| p-стойност <sup>**</sup>                                         | <0,0001        | --          |
| Време до резистентен на кастрация рак на простатата <sup>б</sup> |                |             |
| Медиана (месеци)                                                 | 20,2           | 11,7        |
| 95% CI                                                           | (17,2-23,6)    | (10,8-14,7) |
| Коригиран коефициент на риска                                    | 0,61           | --          |
| 95% CI                                                           | (0,51-0,72)    | --          |
| p-стойност <sup>a</sup>                                          | <0,0001        | --          |
| Време до клинична прогресия <sup>a</sup>                         |                |             |
| Медиана (месеци)                                                 | 33,0           | 19,8        |
| 95% CI                                                           | (27,3-41,2)    | (17,9-22,8) |
| Коригиран коефициент на риска                                    | 0,61           | --          |
| 95% CI                                                           | (0,50-0,75)    | --          |
| p-стойност <sup>a</sup>                                          | <0,0001        | --          |

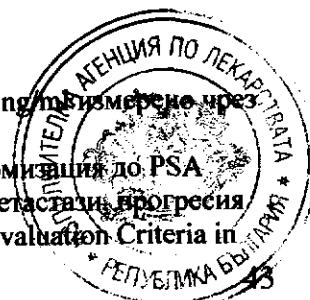
<sup>a</sup> Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.

Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

<sup>\*</sup> p-стойност за дескриптивна цел.

<sup>\*\*</sup> PSA отговор: Простатно-специфичен антиген отговор: ниво на PSA <0,2 ng/ml измерено през две последователни измервания с интервал най-малко 4 седмици.

<sup>б</sup> Време до резистентен на кастрация рак на простатата = времето от рандомизация до PSA прогресия или клинична прогресия (т.е., увеличени симптоми от костни метастази, прогресия според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in



Solid Tumours, RECIST), или клинично влошаване поради рак според преценката на изследователя), което от двете настъпи първо.

\* Време до клинична прогресия = времето от рандомизация до клинична прогресия (т.е. увеличени симптоми от костни метастази; прогресия според RECIST; или клинично влошаване поради рак според преценката на изследователя).

### 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 гастроэзофагеалната 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/m<sup>2</sup> на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m<sup>2</sup> 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). Намалването 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

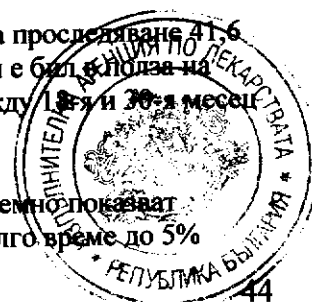
| Крайна точка                                           | TCF<br>n = 221 | CF<br>n = 224 |
|--------------------------------------------------------|----------------|---------------|
| Медиана на TTP (месеци)                                | 5,6            | 3,7           |
| (95% CI)                                               | (4,86-5,91)    | (3,45-4,47)   |
| Коефициент на риск                                     | 1,473          |               |
| (95% CI)                                               | (1,189-1,825)  |               |
| *p-стойности                                           | 0,0004         |               |
| Медиана на преживяемост (месеци)                       | 9,2            | 8,6           |
| (95% CI)                                               | (8,38-10,58)   | (7,16-9,46)   |
| 2-годишна оценка (%)                                   | 18,4           | 8,8           |
| Коефициент на риск                                     | 1,293          |               |
| (95% CI)                                               | (1,041-1,606)  |               |
| *p-стойности                                           | 0,0201         |               |
| Обща степен на повлияване (CR+PR) (%)                  | 36,7           | 25,4          |
| p-стойности                                            | 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 подобрене 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, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> последван от 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 хиперфракционираните 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 SCCHN (Intent-to-Treat анализ)

| Крайна точка                                                        | Доцетаксел +<br>Cis + 5-FU<br>n = 177 | Cis + 5-FU<br>n = 181         |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци)<br>(95% CI) | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,1-9,9)              |
| Коригиран коефициент на риск:<br>(95% CI)<br>*p-стойност            |                                       | 0,77<br>(0,55-1,09)<br>0,0042 |
| Медиана на преживяемост (месеци)<br>(95% CI)                        | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(12,6-17,0)           |

|                                                                                                       |                                |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Коефициент на риск<br>(95% CI)<br>**p-стойност                                                        | 0,72<br>(0,56-0,93)<br>0,0128  |                                |
| Най-добро общо повлияване от<br>химиотерапия (%)<br>(95% CI)                                          | 67,8<br>(60,4-74,6)            | 53,6<br>(46,0-61,0)            |
| ***p-стойност                                                                                         | 0,006                          |                                |
| Най-добро общо повлияване от<br>лечението в проучването<br>[химиотерапия +/-лъчетерапия]%<br>(95% CI) | 72,3<br>(65,1-78,8)            | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
| ***p-стойност                                                                                         | 0,006                          |                                |
| Медиана на продължителност на<br>повлияването от химиотерапия ±<br>лъчетерапия (месеци)<br>(95% CI)   | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6) | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Коефициент на риск<br>(95% CI)<br>**p-стойност                                                        | 0,72<br>(0,52-0,99)<br>0,0457  |                                |

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

\*Cox 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

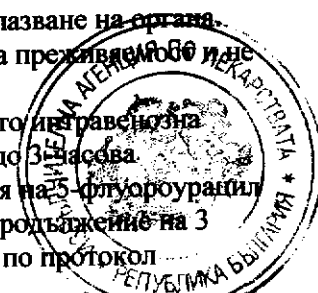
Пациентите, лекувани с TPF показват значително по-малко влошаване на техния общ здравен статус сравнено с тези, лекувани с PF (p = 0,01, по скалата на EORTC QLQ-C30).

#### 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 СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интензитета 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 СЗО 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 органите. 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/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> като 30-минутна до 3 часа интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 химиолъчетерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия на ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 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 фракциониране (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 по 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 (HR = 0,70, 90% 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<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Медиана на обща преживяемост (месеци)<br>(95% CI)                                                                        | 70,6<br>(49,0-NA)                  | 30,1<br>(20,9-51,5)     |
| Коефициент на риск:<br>(95% CI)<br>*p-стойност                                                                           | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058      |                         |
| Медиана на PSF (месеци)<br>(95% CI)                                                                                      | 35,5<br>(19,3-NA)                  | 13,1<br>(10,6 – 20,2)   |
| Коефициент на риск:<br>(95% CI)<br>**p-стойност                                                                          | 0,71<br>(0,56 – 0,90)<br>0,004     |                         |
| Най-добро общо повлияване (CR + PR)<br>от химиотерапия (%)<br>(95% CI)                                                   | 71,8<br>(65,8-77,2)                | 64,2<br>(57,9-70,2)     |
| ***p-стойност                                                                                                            | 0,070                              |                         |
| Най-добро общо повлияване (CR + PR)<br>от лечението в проучването<br>[химиотерапия +/-<br>химиолъчетерапия] %<br>(95%CI) | 76,5<br><br>(70,8-81,5)            | 71,5<br><br>(63,5-77,1) |
| ***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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m<sup>2</sup> по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>14</sup>C -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 задържка на течности и липсват данни при пациенти с тежка задържка 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<sub>max</sub> 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  
Безводен етанол  
Лимонена киселина

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**



Неотворен флакон  
2 години

След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 24 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 24 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).

Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC, е до 7 дни, когато се съхранява между 2 до 8°C.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

20 mg/1 ml: 5 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) с флуротек плюс гумена запушалка, алуминиева обкатка и оранжева отчупваща се капачка: 1 флакон с 1 ml концентрат за инфузионен разтвор в опаковка.

80 mg/4 ml: 5 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) с флуротек плюс гумена запушалка, алуминиева обкатка и червена отчупваща се капачка: 1 флакон с 4 ml концентрат за инфузионен разтвор в опаковка.

160 mg/8 ml: 10 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) с флуротек плюс гумена запушалка, алуминиева обкатка и червена отчупваща се капачка: 1 флакон с 8 ml концентрат за инфузионен разтвор в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **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, Толнекса 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, който съдържа само 1 флакон. (20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml).

Доцетаксел 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 са съхранявани в хладилник, оставете необходимия брой кутии доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор да престоят 5 минути преди употреба под 25°C. Може да са необходими повече от 1 флакон доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза.

Препоръчително е да се използват минимален брой флакони с цел да се сведе до минимум физическа интервенция в разтвора.

Асептично изтеглете необходимото количество доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

**В Толнекса 20 mg/1 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

Необходимият обем доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml 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. Избягвайте енергичното разклащане или прекомерно раздрусване.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 24 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, разтворът за инфузия доцетаксел трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per.№: 20130195



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

Дата на първо разрешаване: 28.05.2013

Дата на последно подновяване: 28.03.2018

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

4 Март 2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

