ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel), безводен.

Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от концентрата съдържа 0,5 ml етанол, безводен (395 mg).
Всеки 1 ml съдържа 520 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациенти с:

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

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

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

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

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

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 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 KABI 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, препоръчителната 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 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 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 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. 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 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1 250 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, вж. 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 mg/m^2, последван незабавно от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m² като монотерапия.

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

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

Рак на 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 рамото 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 повече от 1 час, в ден първи, последвани от

5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
  За индукционно лечение на пациенти с локално 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1 000 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 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 пациенти, получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2.

В комбинация с цисплатин
При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm^3, или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да се намали на 65 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^2.
- 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 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 mg/m^2 на 45 mg/m^2. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm^3, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm^3. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират. (вж. точка 4.4).
Препоръчвано 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%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит/мукозит степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

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

При основните SCCHN 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

Пациенти с чернодробно увреждане
Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да 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
Безопасността и ефикасността на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.
Няма съответно приложение на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в педиатричната популация за показанията 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.

Старческа възраст
Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба 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^3.

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

Противопоказанията за други лекарства 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 реакция на доцетаксел. Надир на неутрофилите се явява 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения,

пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациенти, получаващи ТАС, трябва да бъдат мониторирани 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-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и 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 задръжка 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза 100 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 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 > 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.

Пациенти с 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 (доксорубицин или епирубицин). 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 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден 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

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел (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 пациенти, 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 (TAX 327), 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота ≥ 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по- младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Етанол
Този лекарствен продукт съдържа 395 mg алкохол (етанол) във всеки 1 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Тъй като този лекарствен продукт обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

Полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. В съобщения на случаи при възрастни има информация за поява на признаци на хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими) при кумулативна дневна доза 35–40 mg/kg.

При новородени, дози > 80 mg/kg/ден полисорбат са предизвикали тежка (летална) хепатотоксичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение с лекарства съдържащи, напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при съпътстващо приложение 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 намален 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 значително 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, доксорубицин 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 карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, да не създават деца и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако това се случи.

Поради генотоксичния риск от доцетаксел (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел.

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове(вж. точка 5.3). Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан.

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че доцетаксел може да повлияе на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това, мъжете, лекувани с доцетаксел, трябва 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 нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3) е била 7 дни), анемия, алопеция, 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 ≥ 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 (≥ 5%), съобщени при изпитване фаза III при пациенти 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 CTCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив 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). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране 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 KABI 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органни 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%); анемия (степен 3/4: 8,9%); 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%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%);	констипация (тежка 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив	езофагит (тежък: 0,4%)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	повръщане (степен 3/4: 3%)	(тежък: 0,3%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST < 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: епизоди на кървене свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: един случай на алопеция 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^2 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^2) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m^2); при някои пациенти обаче е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетежка)
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 (нетежка)
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; 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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); констипация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 8,1%); задържане на течности (тежко 1,2%); болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 51,5%); анемия (степен 3/4: 6,9%); тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)	фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 9,6%); повръщане (степен 3/4: 7,6%); диария (степен 3/4: 6,4%); стоматит (степен 3/4: 2%)	констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 9,9%); задържане на течности (тежко 0,7%); треска (степен 3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 100 mg/m² 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,	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
	свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия	
Психични нарушения	безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; констипация; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

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

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.

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

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

Системо-органни 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 невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); констипация (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); промяна в цвета на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/ слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); задържане на течности (тежко 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия 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%)	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (≥ G3: 2%)[a] Главоболие	Замаяност
Нарушения на очите		Замъглено зрение
Сърдечни нарушения		Хипотония (G3: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (G3: 1%) Кашлица (G3: 0%) Инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)	Фарингит (G3: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (G3: 3%) Стоматит (G3: 0%) Запек (G3: 0%) Гадене (G3: 1%) Диспепсия Коремна болка (G3: 0%) Метеоризъм	Повръщане (G3: 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (G3: 3%)[a] Нарушения на ноктите (G3: 1%)	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (G3-4: 2%) Грипоподобни симптоми (G3: 0%) Астения (G3: 0%) Задържане на течности	Повишена температура (G3: 1%) Орална кандидоза Хипокалциемия (G3: 0%) Хипофосфатемия (G3-4: 1%) Хипокалиемия (G3: 0%)

[a] От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805) - сборни данни

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%);		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
	фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: < 0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4: < 0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4: < 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	хипотония (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); констипация (степен 3/4: 0,5%)	коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (персистираща: <3%); нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и	астения (степен 3/4:		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
ефекти на мястото на приложение	10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805)

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 TAC 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 TAC рамото и 4 пациенти от FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.
При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в TAC 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 TAC рамото, 1 пациент в TAC 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 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 TAC пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAC пациенти (87,6%).
В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).

При проучването GEICAM 9805 алопеция, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алопеция, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в

TAC 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 алопеция е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 алопеция е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в TAC рамото и при 4 пациенти (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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC рамото в изпитването GEICAM.

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

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	неутропенична инфекция; инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 20,9%); неутропения (степен 3/4: 83,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	диария (степен 3/4: 19,7%); гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	констипация (степен 3/4: 1,0%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); езофагит/дисфагия/болка при

		преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%)	обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 76,3%); анемия (степен 3/4: 9,2%); 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	замайване	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
	3/4: 0,6%)		
Нарушения на очите		увеличена лакримация; конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	констипация; езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на	неутропения (степен		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
кръвта и лимфната система	3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); 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%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); констипация (степен 3/4: 0,4%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	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 потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система
Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

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

Нарушения на очите
Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (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 сълзене. Има съобщения за случаи на кистоден 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 съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепатобилиарни 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 късни токсични прояви след облъчване.
Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестваща екстравазация (с неизвестна честота).
Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.
Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето
Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

G-CSF в терапевтични дози. При необходимост трябва да се предприемат други подходящи симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, 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 прясно 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, отделящи в прекомерно количество р-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 КАВІ в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS ≥ 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m^2, прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите,

получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска 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 TAC, в сравнение със FAC.

TAC-лекувани пациенти са анализирани според проспективно определените основни прогностични фактори:

		Преживяемост без заболяване			**Обща преживяемост**		
Подгрупа пациенти	**Брой пациенти**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	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 TAC е свързана с по-голяма преживяемост без заболяване и обща преживяемост в сравнение с FAC.

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

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 75 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (539 пациенти в TAC рамото), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 1998 г. в 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 KABI е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в TAC 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 TAC 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 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при TAC рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с TAC пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани 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 TAC 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 TAC.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с TAC пациенти, в сравнение с FAC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS не е показало значима разлика между двете групи.
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с TAC 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 TAC рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в TAC рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на TAC-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 TAC групата**	**Преживяемост, свободна от заболяване**	
		Коефициент на риск*	**95% CI**
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,7	0,45-1,1

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в TAC групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			
Степен 1 (включително неоценена степен)	64	0,79	0,24-2,6
Степен 2	216	0,77	0,46-1,3
Степен 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузално състояние			
пре-менопауза	285	0,64	0,40-1
пост-менопауза	254	0,72	0,47-1,12

*коефициент на риск (TAC/FAC) под 1 показва, че TAC е свързана с по-дълга преживяемост без 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-стойност**
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия [a]				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид
FAC = 5- флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид
CI = доверителен интервал
ER = естрогенов рецептор
PR = прогестеронов рецептор
[a] ER/PR- отрицателен или степен 3 или големина на тумора > 5 cm

Установеният коефициент на риск използва модел на Cox за пропорционалност на риска с група, получаваща лечение като фактор.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ като монотерапия

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

При пациентите, неповлияли се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравнен с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, p = 0,38) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, p = 0,54), доцетаксел повишава степента на повлияване (52% спрямо 37%, p = 0,01) и скъсява времето до отговор (12 седмици спрямо

23 седмици, p = 0,007). Трима пациенти на доцетаксел (2%) са прекратили лечението поради задръжка на течности, докато 15 пациенти на доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентите неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m²) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m²) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m²) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m²) (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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с ≥ 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 КАВІ в комбинация с трастузумаб

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

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

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

TTP = време до прогресия; "ne" означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.
[1]Пълен набор анализи (intent-to-treat)
[2] Изчислена медиана на преживяемост

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 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 пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациенти са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 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 провеждащия проучването) 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/m² в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиеви аналгетици ($p < 0,01$), ненаркотични аналгетици ($p < 0,01$), други свързани със заболяването лекарства ($p = 0,06$) и лъчетерапия ($p < 0,01$) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.

Общата степен на повлияване е 6,8% при оценимите пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценима 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 терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата

Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон 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^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m^2 приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	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-стойност† *	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-стойност*	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-стойност*	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-стойност*	0,1112	0,5853	-

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане
* Праг на статистическа значимост = 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, многоетапно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1 776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в рамената на лечение:

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², 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 1 776-те рандомизирани пациенти, 1 086 (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 рамото 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Преживяемост без неуспех[б] Медиана (месеци) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[а] 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
[б] 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-изчерпваща 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/m² 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	**Доцетаксел+ADT**	**ADT самостоятелно**
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[а]	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-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
PSA отговор** на 12 месеца – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
Време до резистентен на кастрация рак на простатата [б]		
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[а]*	<0,0001	--
Време до клинична прогресия [в]		
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[а]*	<0,0001	--

Крайна точка	Доцетаксел+ADT	ADT самостоятелно

[а] Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.
Променливи за отговор: Точен тест на Fisher
* p-стойност за дескриптивна цел.
** PSA отговор: Простатно-специфичен антиген отговор: ниво на PSA <0,2 ng/ml измерено чрез две последователни измервания с интервал най-малко 4 седмици.

[б] 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.

[в] 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 гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m^2 на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m^2 дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m^2 дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

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 СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m^2, последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2, последвани от 5-флуоруорацил (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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^2, последван от 5-флуоруорацил (F) 1 000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор (≥ 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 + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Медиана на време на преживяемост	11,4	8,3

Крайна точка	**Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
без прогресия (месеци) (95% CI)	(10,1-14,0)	(7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия](%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 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 рангов 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 подскалите, 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 (TAX324)

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 органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана

от цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до тричасова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 4. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 5. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно 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 рангов 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 (*C*I) = 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 подобрение 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 рангов тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-флуороурацил
* некоригиран логаритмично трансформиран рангов тест

** некоригиран логаритмично трансформиран рангов 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^2 по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозонезависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ (терминална) съответно 4 min, 36 min и между 11,1 часа и съответно 17,5 часа при вземане на проби до 24 часа. Допълнително проучване, оценяващо фармакокинетиката на доцетаксел при подобни дози (75 - 100 mg/m^2) при пациенти, но за по-дълъг интервал от време (над 22 дни), установява по-дълъг среден терминален елиминационен полуживот между 91 и 120 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности на тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m^2 и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален 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 ^{14}C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медииран 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2).

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

Комбинирана терапия

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

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

Цисплатин
Клирънсът на доцетаксел в 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

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е генотоксичен по анеугенен механизъм при *in vitro* мононуклеарен 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 и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
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 разтварянето/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 6 часа, ако се съхранява под 25ºC. Трябва да се използва в рамките на 6 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 48 часа, когато се съхранява между 2°C до 8ºC.

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

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и зелена алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 1 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

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

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор за 5 минути при температура под 25°C преди употреба. Може да са необходими повече от 1 флакон ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
Необходимият обем ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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 или банка.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, и 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/005

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel), безводен.

Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от концентрата съдържа 2 ml етанол, безводен (1,58 g).
Всеки 1 ml съдържа 520 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациенти с:

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

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

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

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

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

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 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 KABI 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, препоръчителната 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 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 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 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. 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 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1 250 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, вж. 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 mg/m^2, последван незабавно от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

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

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

Рак на 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 рамото 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се

прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
  За индукционно лечение на пациенти с локално 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1 000 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 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 пациенти, получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2.

В комбинация с цисплатин
При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm^3, или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да се намали на 65 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^2.
- 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 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 mg/m^2 на 45 mg/m^2. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm^3, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm^3. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират. (вж. точка 4.4).
Препоръчвано 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%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит/мукозит степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

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

При основните SCCHN 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

Пациенти с чернодробно увреждане
Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да 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
Безопасността и ефикасността на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.
Няма съответно приложение на DOCETAXEL KABI в педиатричната популация за показанията 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.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба 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^3.

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

Противопоказанията за други лекарства 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 реакция на доцетаксел. Надир на неутрофилите се явява 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациенти, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторирани 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-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и 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 задръжка 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза 100 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 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 > 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.

Пациенти с 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 (доксорубицин или епирубицин). 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 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден 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

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел (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 пациенти, 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 (TAX 327), 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота ≥ 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по- младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Етанол
Този лекарствен продукт съдържа 1,58 g алкохол (етанол) във всеки 4 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Тъй като този лекарствен продукт обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

Полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. В съобщения на случаи при възрастни има информация за поява на признаци на хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими) при кумулативна дневна доза 35–40 mg/kg.

При новородени, дози > 80 mg/kg/ден полисорбат са предизвикали тежка (летална) хепатотоксичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение с лекарства съдържащи, напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при съпътстващо приложение 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 намален 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 значително 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, доксорубицин 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 карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, да не създават деца и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако това се случи.

Поради генотоксичния риск от доцетаксел (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел.
Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове . Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на

фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан.

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че доцетаксел може да повлияе на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това, мъжете, лекувани с доцетаксел, трябва 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 нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3) е била 7 дни), анемия, алопеция, 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 ≥ 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 (≥ 5%), съобщени при изпитване фаза III при пациенти 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 CTCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив 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). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране 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 KABI 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органни 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%); анемия (степен 3/4: 8,9%); 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%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	констипация (тежка 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%);		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	нарушения на нокти (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST < 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: епизоди на кървене свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: един случай на алопеция необратима в края на проучването. 73% от кожните реакции са обратими в рамките на 21 дни.

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетежка)
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 (нетежка)
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; 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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
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		сърдечна	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
нарушения		недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); констипация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 8,1%); задържане на течности (тежко 1,2%); болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 51,5%); анемия (степен 3/4: 6,9%); 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	периферна сензорна		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
нервната система	невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 9,6%); повръщане (степен 3/4: 7,6%); диария (степен 3/4: 6,4%); стоматит (степен 3/4: 2%)	констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 9,9%); задържане на течности (тежко 0,7%); треска (степен 3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 100 mg/m² 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	анорексия	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
и храненето		
Психични нарушения	безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; констипация; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

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

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.

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^2 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).

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

Системо-органни 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 невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); констипация (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); промяна в цвета на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/ слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	

Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); задържане на течности (тежко 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия 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%)[a] Главоболие	Замаяност
Нарушения на очите		Замъглено зрение

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Сърдечни нарушения		Хипотония (G3: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (G3: 1%) Кашлица (G3: 0%) Инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)	Фарингит (G3: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (G3: 3%) Стоматит (G3: 0%) Запек (G3: 0%) Гадене (G3: 1%) Диспепсия Коремна болка (G3: 0%) Метеоризъм	Повръщане (G3: 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (G3: 3%)[a] Нарушения на ноктите (G3: 1%)	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (G3-4: 2%) Грипоподобни симптоми (G3: 0%) Астения (G3: 0%) Задържане на течности	Повишена температура (G3: 1%) Орална кандидоза Хипокалциемия (G3: 0%) Хипофосфатемия (G3-4: 1%) Хипокалиемия (G3: 0%)

[a] От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805) - сборни данни

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%); фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на	анорексия (степен 3/4:		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
метаболизма и храненето	1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: < 0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4: < 0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4: < 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	хипотония (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); констипация (степен 3/4: 0,5%)	коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (персистираща: <3%); нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805)

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 TAC 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 TAC рамото и 4 пациенти от FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.
При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в TAC 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 TAC рамото, 1 пациент в TAC 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 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 TAC пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAC пациенти (87,6).
В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).
При проучването GEICAM 9805 алопеция, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алопеция, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC 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 алопеция е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 алопеция е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в TAC рамото и при 4 пациенти (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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един TAC 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 TAC 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 TAC 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 със или без първична профилактика с G-CSF (GEICAM 9 805)

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	неутропенична инфекция; инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 20,9%); неутропения (степен 3/4: 83,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	диария (степен 3/4: 19,7%); гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	констипация (степен 3/4: 1,0%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%)	обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 76,3%); анемия (степен 3/4: 9,2%); 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; конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха	
Сърдечни		миокардна исхемия	аритмия

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
нарушения		(степен 3/4: 1,7%)	(степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	констипация; езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на			свръхчувствителност

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
имунната система			
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4:12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); констипация (степен 3/4: 0,4%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	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 потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система
Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

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

Нарушения на очите
Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (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 сълзене. Има съобщения за 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 съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

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

Хепатобилиарни 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 късни токсични прояви след облъчване.
Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестваща екстравазация (с неизвестна честота).
Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.
Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето
Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, 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 прясно 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, отделящи в прекомерно количество 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 KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS ≥ 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m^2, прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите, получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на ТАС в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите получаващи ТАС 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 ТАС 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 ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ.

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

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

		Преживяемост без заболяване			**Обща преживяемост**		
Подгрупа пациенти	**Брой пациенти**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	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 9 805)

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 75 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 1998 г. в 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 KABI е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали FAC.

Извършени са един първичен анализ и един актуализиран анализ. Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали проследяване за повече от 5 години (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 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при TAC рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с TAC пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани 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 TAC 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 TAC.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с TAC пациенти, в сравнение с FAC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS не е показало значима разлика между двете групи.
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с TAC 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 TAC рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в TAC рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на TAC-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 TAC групата**	**Преживяемост, свободна от заболяване**	
		Коефициент на риск*	**95% CI**
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,7	0,45-1,1
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			
Степен 1 (включително неоценена степен)	64	0,79	0,24-2,6
Степен 2	216	0,77	0,46-1,3
Степен 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузално			

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

*коефициент на риск (TAC/FAC) под 1 показва, че TAC е свързана с по-дълга преживяемост без 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-стойност**
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия [a]				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид
FAC = 5- флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид
CI = доверителен интервал
ER = естрогенов рецептор
PR = прогестеронов рецептор
[a] ER/PR- отрицателен или степен 3 или големина на тумора > 5 cm

Установеният коефициент на риск използва модел на Cox за пропорционалност на риска с група, получаваща лечение като фактор.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ като монотерапия

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

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

При пациентите неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m²) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m²) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m²) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m²) (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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с ≥ 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 КАВІ в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациенти са рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентите, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (IHC). Малък брой пациенти са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентите са имали IHC 3+ заболяване и 95% от включените пациенти са имали IHC 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефективността са резюмирани в следната таблица:

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

TTP = време до прогресия; "ne" означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.
[1]Пълен набор анализи (intent-to-treat)
[2] Изчислена медиана на преживяемост

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 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 пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациенти са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 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 провеждащия проучването) 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).

<u>*Недребноклетъчен белодробен рак*</u>

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/m² в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиеви аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването лекарства (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.
Общата степен на повлияване е 6,8% при оценимите пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и

които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценима 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 терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата
Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон 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^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m^2 приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	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-стойност† *	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-стойност*	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-стойност*	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-стойност*	0,1112	0,5853	-

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане
* Праг на статистическа значимост = 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, многоетапно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1 776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в рамената на лечение:

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², 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 1 776-те рандомизирани пациенти, 1 086 (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 рамото 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Коригиран коефициент на риска	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-стойност[а]	0,005	
Преживяемост без неуспех[б]		
Медиана (месеци)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Коригиран коефициент на риска	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-стойност[а]	< 0,001	

[а] 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

[б] 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-изчерпваща 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/m² 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	**Доцетаксел+ADT**	**ADT самостоятелно**
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[а]	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-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
PSA отговор** на 12 месеца – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
Време до резистентен на кастрация рак на простатата [б]		
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[а]*	<0,0001	--
Време до клинична прогресия [в]		
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[а]*	<0,0001	--

[а] Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.
Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

* p-стойност за дескриптивна цел.

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

[б] 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.

[в] 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 гастроезофагеалната връзка, които не са

получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m^2 на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m^2 дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m^2 дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

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 СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m^2, последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2, последвани от

5-флуоруорацил (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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^2, последван от 5-флуоруорацил (F) 1 000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор (≥ 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 + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия](%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	

Крайна точка	**Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
**p-стойност	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 рангов 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 подскалите, 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 (TAX324)

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 органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до тричасова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 4. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 5. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно 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 рангов 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 подобрение 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 рангов тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-флуороурацил
* некоригиран логаритмично трансформиран рангов тест
** некоригиран логаритмично трансформиран рангов 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^2 по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозонезависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ (терминална) съответно 4 min, 36 min и между 11,1 часа и съответно 17,5 часа при вземане на проби до 24 часа. Допълнително проучване, оценяващо фармакокинетиката на доцетаксел при подобни дози (75 - 100 mg/m^2) при пациенти, но за по-дълъг интервал от време (над 22 дни), установява по-дълъг среден терминален елиминационен полуживот между 91 и 120 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности на

тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m^2 и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален 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 ^{14}C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медииран 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2).

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

Комбинирана терапия

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

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

Цисплатин
Клирънсът на доцетаксел в 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

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е генотоксичен по анеугенен механизъм при *in vitro* мононуклеарен 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 и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
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.

<u>След прибавяне към инфузионния сак</u>
От микробиологична гледна точка разтварянето/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 6 часа, ако се съхранява под 25ºC. Трябва да се използва в рамките на 6 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 48 часа, когато се съхранява между 2ºC до 8ºC.

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

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и синя алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 4 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

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

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор за 5 минути при температура под 25°C преди употреба. Може да са необходими повече от 1 флакон ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
Необходимият обем ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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 или банка.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, и 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/001

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel), безводен.

Един флакон от 6 ml концентрат съдържа 120 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от концентрата съдържа 3 ml етанол, безводен (2,37 g).
Всеки 1 ml съдържа 520 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациенти с:

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

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

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

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

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

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 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 KABI 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, препоръчителната 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 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 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 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. 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 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1 250 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, вж. 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 mg/m^2, последван незабавно от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

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

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

Рак на 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 рамото 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се

прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
  За индукционно лечение на пациенти с локално 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1 000 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 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 пациенти, получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2.

В комбинация с цисплатин
При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm^3, или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да се намали на 65 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^2.
- 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 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 mg/m^2 на 45 mg/m^2. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm^3, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm^3. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират. (вж. точка 4.4).
Препоръчвано 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%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит/мукозит степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

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

При основните SCCHN 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

Пациенти с чернодробно увреждане
Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да 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
Безопасността и ефикасността на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.
Няма съответно приложение на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в педиатричната популация за показанията 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.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба 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^3.

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

Противопоказанията за други лекарства 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 реакция на доцетаксел. Надир на неутрофилите се явява 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациенти, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторирани 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-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и 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 задръжка 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза 100 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 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 > 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.

Пациенти с 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 (доксорубицин или епирубицин). 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 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден 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

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел (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 пациенти, 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 (TAX 327), 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота ≥ 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по- младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Етанол
Този лекарствен продукт съдържа 2,37 g алкохол (етанол) във всеки 6 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Тъй като този лекарствен продукт обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

Полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. В съобщения на случаи при възрастни има информация за поява на признаци на хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими) при кумулативна дневна доза 35–40 mg/kg.

При новородени, дози > 80 mg/kg/ден полисорбат са предизвикали тежка (летална) хепатотоксичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение с лекарства съдържащи, напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при съпътстващо приложение 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 намален 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 значително 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, доксорубицин 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 карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, да не създават деца и незабавно да уведомят лекуващия лекар незабавно, ако това се случи.

Поради генотоксичния риск от доцетаксел (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел.
Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и . Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на

фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан.

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че доцетаксел може да повлияе на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с доцетаксел, трябва 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 нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3) е била 7 дни), анемия, алопеция, 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 ≥ 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 (≥ 5%), съобщени при изпитване фаза III при пациенти 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 CTCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив 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). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране 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 KABI 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органни 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%); анемия (степен 3/4: 8,9%); 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%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	констипация (тежка 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%);		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST < 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: епизоди на кървене свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: един случай на алопеция 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^2 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^2) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m^2); при някои пациенти обаче е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетежка)
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 (нетежка)
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; 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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
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		сърдечна	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
нарушения		недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); констипация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 8,1%); задържане на течности (тежко 1,2%); болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 51,5%); анемия (степен 3/4: 6,9%); 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	периферна сензорна		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
нервната система	невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 9,6%); повръщане (степен 3/4: 7,6%); диария (степен 3/4: 6,4%); стоматит (степен 3/4: 2%)	констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 9,9%); задържане на течности (тежко 0,7%); треска (степен 3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 100 mg/m² 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	анорексия	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
и храненето		
Психични нарушения	безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; констипация; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m^2 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 KABI 75 mg/m² в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		орална кандидоза (степен

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
		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 невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); констипация (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); промяна в цвета на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/ слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); задържане на течности (тежко 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия 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%)	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (≥ G3: 2%)[a] Главоболие	Замаяност
Нарушения на очите		Замъглено зрение
Сърдечни нарушения		Хипотония (G3: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (G3: 1%) Кашлица (G3: 0%) Инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)	Фарингит (G3: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (G3: 3%) Стоматит (G3: 0%) Запек (G3: 0%) Гадене (G3: 1%) Диспепсия Коремна болка (G3: 0%) Метеоризъм	Повръщане (G3: 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (G3: 3%)[a] Нарушения на ноктите (G3: 1%)	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (G3-4: 2%) Грипоподобни симптоми (G3: 0%) Астения (G3: 0%) Задържане на течности	Повишена температура (G3: 1%) Орална кандидоза Хипокалциемия (G3: 0%) Хипофосфатемия (G3-4: 1%) Хипокалиемия (G3: 0%)

[a] От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805) - сборни данни

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%);		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
	фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: < 0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4: < 0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4: < 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	хипотония (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); констипация (степен 3/4: 0,5%)	коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (персистираща: <3%); нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и	астения (степен 3/4:		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
ефекти на мястото на приложение	10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805)

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 TAC 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 TAC рамото и 4 пациенти от FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.
При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в TAC 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 TAC рамото, 1 пациент в TAC 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 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 TAC пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAC пациенти (87,6%).
В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).
При проучването GEICAM 9805 алопеция, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алопеция, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC 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 алопеция е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 алопеция е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в TAC рамото и при 4 пациенти (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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC рамото в изпитването GEICAM.

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

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	неутропенична инфекция; инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 20,9%); неутропения (степен 3/4: 83,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	диария (степен 3/4: 19,7%); гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	констипация (степен 3/4: 1,0%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); езофагит/дисфагия/болка при

		преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%)	обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 76,3%); анемия (степен 3/4: 9,2%); 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	замайване	

	3/4: 0,6%)		
Нарушения на очите		увеличена лакримация; конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	констипация; езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения		

	(степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4:12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); констипация (степен 3/4: 0,4%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	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 потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система
Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

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

Нарушения на очите
Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (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 сълзене. Има съобщения за 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 съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

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

Хепатобилиарни 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 късни токсични прояви след облъчване.
Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестваща екстравазация (с неизвестна честота).
Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония. Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето
Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, 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 прясно 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, отделящи в прекомерно количество 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 KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS ≥ 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m^2, прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите, получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска 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 TAC, в сравнение със FAC.

TAC-лекувани пациенти са анализирани според проспективно определените основни прогностични фактори:

		Преживяемост без заболяване			**Обща преживяемост**		
Подгрупа пациенти	**Брой пациенти**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	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 TAC е свързана с по-голяма преживяемост без заболяване и обща преживяемост в сравнение с FAC.

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

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 75 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (539 пациенти в TAC рамото), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 1998 г. в 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 KABI е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в TAC 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 TAC 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 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при TAC рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с TAC пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани 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 TAC 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 TAC.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с TAC пациенти, в сравнение с FAC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS не е показало значима разлика между двете групи.
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с TAC 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 TAC рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в TAC рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на TAC-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 TAC групата**	**Преживяемост, свободна от заболяване**	
		Коефициент на риск*	**95% CI**
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,7	0,45-1,1
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			
Степен 1 (включително неоценена степен)	64	0,79	0,24-2,6
Степен 2	216	0,77	0,46-1,3
Степен 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузално			

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

*коефициент на риск (TAC/FAC) под 1 показва, че TAC е свързана с по-дълга преживяемост без 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-стойност**
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия [a]				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид
FAC = 5- флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид
CI = доверителен интервал
ER = естрогенов рецептор
PR = прогестеронов рецептор
[a] ER/PR- отрицателен или степен 3 или големина на тумора > 5 cm

Установеният коефициент на риск използва модел на Cox за пропорционалност на риска с група, получаваща лечение като фактор.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ като монотерапия

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

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

При пациентите неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m²) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m²) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m²) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m²) (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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с ≥ 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 КАВІ в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациенти са рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентите, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (IHC). Малък брой пациенти са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентите са имали IHC 3+ заболяване и 95% от включените пациенти са имали IHC 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефективността са резюмирани в следната таблица:

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

TTP = време до прогресия; "ne" означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.
[1]Пълен набор анализи (intent-to-treat)
[2] Изчислена медиана на преживяемост

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 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 пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациенти са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 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 провеждащия проучването) 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).

<u>*Недребноклетъчен белодробен рак*</u>

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/m² в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиеви аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването лекарства (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.
Общата степен на повлияване е 6,8% при оценимите пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и

които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценима 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 терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата
Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон 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^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m^2 приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	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-стойност† *	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-стойност*	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-стойност*	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-стойност*	0,1112	0,5853	-

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане
* Праг на статистическа значимост = 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, многоетапно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1 776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в рамената на лечение:

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², 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 1 776-те рандомизирани пациенти, 1 086 (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 рамото 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Преживяемост без неуспех[б] Медиана (месеци) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a] 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

[б] 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-изчерпваща 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/m² 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	**Доцетаксел+ADT**	**ADT самостоятелно**
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[а]	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-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
PSA отговор** на 12 месеца – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
Време до резистентен на кастрация рак на простатата [б]		
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[а]*	<0,0001	--
Време до клинична прогресия [в]		
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[а]*	<0,0001	--

[а] Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.
Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

* p-стойност за дескриптивна цел.

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

[б] 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.

[в] 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 гастроезофагеалната връзка, които не са

получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m^2 на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m^2 дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m^2 дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

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 СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m^2, последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2, последвани от

5-флуоруорацил (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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^2, последван от 5-флуоруорацил (F) 1 000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор (≥ 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 + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия](%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
**p-стойност	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 рангов 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 подскалите, 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 (TAX324)

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 органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до тричасова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 4. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 5. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно 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 рангов 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 подобрение 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 рангов тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-флуороурацил
* некоригиран логаритмично трансформиран рангов тест
** некоригиран логаритмично трансформиран рангов 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^2 по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозонезависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ (терминална) съответно 4 min, 36 min и между 11,1 часа и съответно 17,5 часа при вземане на проби до 24 часа. Допълнително проучване, оценяващо фармакокинетиката на доцетаксел при подобни дози (75 - 100 mg/m^2) при пациенти, но за по-дълъг интервал от време (над 22 дни), установява по-дълъг среден терминален елиминационен полуживот между 91 и 120 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности на тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са

съответно 21 l/h/m^2 и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален 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 ^{14}C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медииран 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2).

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

Комбинирана терапия

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

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

Цисплатин
Клирънсът на доцетаксел в 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

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е генотоксичен по анеугенен механизъм при *in vitro* мононуклеарен 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 и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
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.

<u>След прибавяне към инфузионния сак</u>
От микробиологична гледна точка разтварянето/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 6 часа, ако се съхранява под 25ºC. Трябва да се използва в рамките на 6 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 48 часа, когато се съхранява между 2ºC до 8ºC.

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

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и червена алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 6 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

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

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор за 5 минути при температура под 25°C преди употреба. Може да са необходими повече от 1 флакон ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
Необходимият обем ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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 или банка.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, и 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/002

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel), безводен.

Един флакон от 8 ml концентрат съдържа 160 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от концентрата съдържа 4 ml етанол, безводен (3,16 g).
Всеки 1 ml съдържа 520 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациенти с:

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

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

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

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

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

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 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 KABI 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, препоръчителната 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 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 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 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. 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 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1 250 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, вж. 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 mg/m^2, последван незабавно от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

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

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

Рак на 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 рамото 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се

прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
  За индукционно лечение на пациенти с локално 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1 000 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 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 пациенти, получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2.

В комбинация с цисплатин
При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm^3, или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да се намали на 65 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^2.
- 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 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 mg/m^2 на 45 mg/m^2. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm^3, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm^3. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират. (вж. точка 4.4).
Препоръчвано 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%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит/мукозит степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

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

При основните SCCHN 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

Пациенти с чернодробно увреждане
Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да 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
Безопасността и ефикасността на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все ще не са установени.
Няма съответно приложение на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в педиатричната популация за показанията 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.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба 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^3.

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

Противопоказанията за други лекарства 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 реакция на доцетаксел. Надир на неутрофилите се явява 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациенти, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторирани 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-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и 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 задръжка 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза 100 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 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 > 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.

Пациенти с 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 (доксорубицин или епирубицин). 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 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден 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

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел (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 пациенти, 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 (TAX 327), 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота ≥ 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по- младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Етанол
Този лекарствен продукт съдържа 3,16 g алкохол (етанол) във всеки 8 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Тъй като този лекарствен продукт обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

Полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. В съобщения на случаи при възрастни има информация за поява на признаци на хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими) при кумулативна дневна доза 35–40 mg/kg.

При новородени, дози > 80 mg/kg/ден полисорбат са предизвикали тежка (летална) хепатотоксичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение с лекарства съдържащи, напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при съпътстващо приложение 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 намален 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 значително 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, доксорубицин 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 карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, да не създават деца и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако това се случи.

Поради генотоксичния риск от доцетаксел (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел.

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове. Както и други

цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан.

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че доцетаксел може да повлияе на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това, се препоръчва на мъжете, лекувани с доцетаксел, трябва 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 нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3) е била 7 дни), анемия, алопеция, 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 ≥ 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 (≥ 5%), съобщени при изпитване фаза III при пациенти 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 CTCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив 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). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране 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 KABI 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органни 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%); анемия (степен 3/4: 8,9%); 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%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	констипация (тежка 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и	алопеция; кожни реакции		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
подкожната тъкан	(степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST < 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: епизоди на кървене свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: един случай на алопеция 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^2 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^2) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m^2); при някои пациенти обаче е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетежка)
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 (нетежка)
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; 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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
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%)	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); констипация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 8,1%); задържане на течности (тежко 1,2%); болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 51,5%); анемия (степен 3/4: 6,9%); тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)	фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 9,6%); повръщане (степен 3/4: 7,6%); диария (степен 3/4: 6,4%); стоматит (степен 3/4: 2%)	констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 9,9%); задържане на течности (тежко 0,7%); треска (степен 3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 100 mg/m² 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	анорексия	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
и храненето		
Психични нарушения	безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; констипация; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m^2 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 KABI 75 mg/m² в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		орална кандидоза (степен

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
		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 невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); констипация (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения наноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); промяна в цвета на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/ слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната		свръхчувствителност

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
система		(степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); задържане на течности (тежко 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия 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%)	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (≥ G3: 2%)[a] Главоболие	Замаяност
Нарушения на очите		Замъглено зрение
Сърдечни нарушения		Хипотония (G3: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (G3: 1%) Кашлица (G3: 0%) Инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)	Фарингит (G3: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (G3: 3%) Стоматит (G3: 0%) Запек (G3: 0%) Гадене (G3: 1%) Диспепсия Коремна болка (G3: 0%) Метеоризъм	Повръщане (G3: 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (G3: 3%)[a] Нарушения на ноктите (G3: 1%)	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (G3-4: 2%) Грипоподобни симптоми (G3: 0%) Астения (G3: 0%) Задържане на течности	Повишена температура (G3: 1%) Орална кандидоза Хипокалциемия (G3: 0%) Хипофосфатемия (G3-4: 1%) Хипокалиемия (G3: 0%)

[a] От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805) - сборни данни

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%);		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
	фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: < 0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4: < 0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4: < 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	хипотония (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); констипация (степен 3/4: 0,5%)	коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (персистираща: <3%); нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и	астения (степен 3/4:		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
ефекти на мястото на приложение	10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805)

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 TAC 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 TAC рамото и 4 пациенти от FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.
При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в TAC 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 TAC рамото, 1 пациент в TAC 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 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 TAC пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAC пациенти (87,6%).
В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).
При проучването GEICAM 9805 алопеция, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алопеция, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC 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 алопеция е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 алопеция е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в TAC рамото и при 4 пациенти (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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC рамото в изпитването GEICAM.

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

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	неутропенична инфекция; инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 20,9%); неутропения (степен 3/4: 83,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	диария (степен 3/4: 19,7%); гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	констипация (степен 3/4: 1,0%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); езофагит/дисфагия/болка при

		преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%)	обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 76,3%); анемия (степен 3/4: 9,2%); 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	замайване	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	3/4: 0,6%)		
Нарушения на очите		увеличена лакримация; конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	констипация; езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и	неутропения (степен 3/4: 83,5%);		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
лимфната система	анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); 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%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); констипация (степен 3/4: 0,4%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	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 потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система
Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

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

Нарушения на очите
Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (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 сълзене. Има съобщения за 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 съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

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

Хепатобилиарни 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 късни токсични прояви след облъчване.
Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестваща екстравазация (с неизвестна честота).
Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.
Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето
Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, 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 прясно 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, отделящи в прекомерно количество 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS ≥ 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m^2, прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите, получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са

достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на ТАС в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите получаващи ТАС 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 ТАС 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 ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ.

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

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

		Преживяемост без заболяване			**Обща преживяемост**		
Подгрупа пациенти	**Брой пациенти**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	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 9 805)

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 75 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 1998 г. в 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 KABI е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно

валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали TAC 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 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при TAC рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с TAC пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани 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 TAC 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 TAC.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с TAC пациенти, в сравнение с FAC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS не е показало значима разлика между двете групи.
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с TAC 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 TAC рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в TAC рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на TAC-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 TAC групата**	**Преживяемост, свободна от заболяване**	
		Коефициент на риск*	**95% CI**
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,7	0,45-1,1
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в TAC групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
Степен 1 (включително неоценена степен)	64	0,79	0,24-2,6
Степен 2	216	0,77	0,46-1,3
Степен 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузално състояние			
пре-менопауза	285	0,64	0,40-1
пост-менопауза	254	0,72	0,47-1,12

*коефициент на риск (TAC/FAC) под 1 показва, че TAC е свързана с по-дълга преживяемост без 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-стойност**
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия [a]				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид
FAC = 5- флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид
CI = доверителен интервал
ER = естрогенов рецептор
PR = прогестеронов рецептор
[a] ER/PR- отрицателен или степен 3 или големина на тумора > 5 cm

Установеният коефициент на риск използва модел на Cox за пропорционалност на риска с група, получаваща лечение като фактор.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ като монотерапия

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

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

При пациентите неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици).

Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m²) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m²) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m²) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m²) (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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с ≥ 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 КАВІ в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациенти са рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентите, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (IHC). Малък брой пациенти са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от

пациентите са имали IHC 3+ заболяване и 95% от включените пациенти са имали IHC 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефективността са резюмирани в следната таблица:

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

TTP = време до прогресия; "ne" означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.
[1]Пълен набор анализи (intent-to-treat)
[2] Изчислена медиана на преживяемост

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 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 пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациенти са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 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 провеждащия проучването) 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).

<u>Недребноклетъчен белодробен рак</u>

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/m² в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиеви аналгетици ($p < 0,01$), ненаркотични аналгетици ($p < 0,01$), други свързани със заболяването лекарства ($p = 0,06$) и лъчетерапия ($p < 0,01$) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.
Общата степен на повлияване е 6,8% при оценимите пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценима 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 терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата
Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон 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^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m^2 приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите получавали доцетаксел на всеки три седмици демонстрират значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с тези лекувани с митоксантрон. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не е значимо в

сравнение с контролното рамо на митоксантрон. Крайните точки за ефикасност при ръмената на доцетаксел спрямо контролното рамо са резюмирани в следната таблица:

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	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-стойност† *	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-стойност*	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-стойност*	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-стойност*	0,1112	0,5853	-

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане
* Праг на статистическа значимост = 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, многоетапно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1 776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в ръмената на лечение:

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², 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 1 776-те рандомизирани пациенти, 1 086 (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 рамото 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Преживяемост без неуспех[б] Медиана (месеци) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[а] 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

[б] 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-изчерпваща 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/m² 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	**Доцетаксел+ADT**	**ADT самостоятелно**
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[а]	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-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
PSA отговор** на 12 месеца – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
Време до резистентен на кастрация рак на простатата [б]		
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[а]*	<0,0001	--
Време до клинична прогресия [в]		
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[а]*	<0,0001	--

[а] Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.
Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

* p-стойност за дескриптивна цел.

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

[б] 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.

[в] 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 гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m^2 на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m^2 дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m^2 дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

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 СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m^2, последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2, последвани от 5-флуоруорацил (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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^2, последван от 5-флуоруорацил (F) 1 000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор (≥ 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 + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия](%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от	n = 128	n = 106

Крайна точка	**Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 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 рангов 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 подскалите, 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 (TAX324)

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 органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до тричасова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 4. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 5. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно 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 рангов 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 подобрение 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 рангов тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-флуороурацил
* некоригиран логаритмично трансформиран рангов тест
** некоригиран логаритмично трансформиран рангов 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^2 по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозонезависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ (терминална) съответно 4 min, 36 min и между 11,1 часа и съответно 17,5 часа при вземане на проби до 24 часа. Допълнително проучване, оценяващо фармакокинетиката на доцетаксел при подобни дози (75 - 100 mg/m^2) при пациенти, но за по-дълъг интервал от време (над 22 дни), установява по-дълъг среден терминален елиминационен полуживот между 91 и 120 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности на тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m^2 и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален 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 ^{14}C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медииран 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2).

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

Комбинирана терапия

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

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

Цисплатин
Клирънсът на доцетаксел в 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

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е генотоксичен по анеугенен механизъм при *in vitro* мононуклеарен 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 и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
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.

<u>След прибавяне към инфузионния сак</u>
От микробиологична гледна точка разтварянето/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 6 часа, ако се съхранява под 25ºC. Трябва да се използва в рамките на 6 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 48 часа, когато се съхранява между 2ºC до 8ºC.

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

Флакон 10 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и жълта алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 8 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

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

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор за 5 минути при температура под 25°C преди употреба. Може да са необходими повече от 1 флакон ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
Необходимият обем ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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 или банка.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, и 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/003

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel), безводен.

Един флакон от 9 ml концентрат съдържа 180 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие
Всеки флакон от концентрата съдържа 4,5 ml етанол, безводен (3,55 g).
Всеки 1 ml съдържа 520 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациенти с:
- операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли
- операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли.

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

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

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

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

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 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 KABI 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, препоръчителната 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 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 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 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. 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 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 1 250 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, вж. 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 mg/m^2, последван незабавно от цисплатин 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m² като монотерапия.

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

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

Рак на 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 рамото 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 повече от 1 час, в ден първи, последвани от

5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат лъчетерапия.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
  За индукционно лечение на пациенти с локално 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 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1 000 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 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 пациенти, получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентите, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2.

В комбинация с цисплатин
При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm^3, или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да се намали на 65 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^2.
- 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 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 mg/m^2 на 45 mg/m^2. В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 mg/m^2 на 60 mg/m^2. Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1 500 клетки/mm^3, а тромбоцитите се възстановят до ниво > 100 000 клетки/mm^3. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персистират. (вж. точка 4.4).
Препоръчвано 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%. Втори епизод: след това намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозата на доцетаксел и 5-FU с 20%. Втори епизод: преустановете лечението.
Стоматит/мукозит степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички последващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

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

При основните SCCHN 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

Пациенти с чернодробно увреждане
Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелен агент, при пациенти с едновременно повишение на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да 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
Безопасността и ефикасността на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.
Няма съответно приложение на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI в педиатричната популация за показанията 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.

Старческа възраст
Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба 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^3.

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

Противопоказанията за други лекарства 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 реакция на доцетаксел. Надир на неутрофилите се явява 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 ≥ 1 500 клетки/mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентите получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациенти, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторирани 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-голямата част от случаите са настъпили по време на първия или втория цикъл на схемата, съдържаща доцетаксел, ентероколит може да се развие по всяко време и може да доведе до смърт още на първия ден от появата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за ранни прояви на сериозна стомашно-чревна токсичност (вж. точки 4.2, 4.4 Хематология и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и 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 задръжка 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза 100 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 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 > 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.

Пациенти с 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 (доксорубицин или епирубицин). 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 3 месеца) с оглед откриването на пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (понякога с летален изход) при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид (вж. точка 4.8).
Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден 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

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел (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 пациенти, 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 (TAX 327), 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота ≥ 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по- младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

Помощни вещества

Етанол
Този лекарствен продукт съдържа 3,55 g алкохол (етанол) във всеки 9 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Тъй като този лекарствен продукт обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

Полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. В съобщения на случаи при възрастни има информация за поява на признаци на хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими) при кумулативна дневна доза 35–40 mg/kg.

При новородени, дози > 80 mg/kg/ден полисорбат са предизвикали тежка (летална) хепатотоксичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение с лекарства съдържащи, напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при съпътстващо приложение 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 намален 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 значително 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, доксорубицин 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 карбоплатина е бил с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете, получаващи доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, да не създават деца и незабавно да уведомят лекуващия лекар, ако това се случи.

Поради генотоксичния риск от доцетаксел (вж. точка 5.3), жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с доцетаксел.

Бременност

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

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с доцетаксел.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че доцетаксел може да повлияе на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Поради това, се препоръчва на мъжете, лекувани с доцетаксел, трябва 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 нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти (TAX327), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm^3) е била 7 дни), анемия, алопеция, 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 ≥ 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 (≥ 5%), съобщени при изпитване фаза III при пациенти 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 CTCAE.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив 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). Леките до умерени невросензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болка включително парене. Невромоторните събития се характеризират главно със слабост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране 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 KABI 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органни 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%); анемия (степен 3/4: 8,9%); 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%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%);	констипация (тежка 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив	езофагит (тежък: 0,4%)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	повръщане (степен 3/4: 3%)	(тежък: 0,3%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST < 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: епизоди на кървене свързани с тромбоцитопения 3/4 степен.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: един случай на алопеция 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^2 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^2) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m^2); при някои пациенти обаче е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетежка)
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 (нетежка)
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; 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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); констипация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 8,1%); задържане на течности (тежко 1,2%); болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 51,5%); анемия (степен 3/4: 6,9%); тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)	фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 9,6%); повръщане (степен 3/4: 7,6%); диария (степен 3/4: 6,4%); стоматит (степен 3/4: 2%)	констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка 9,9%); задържане на течности (тежко 0,7%); треска (степен 3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 100 mg/m² 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,	

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
	свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия	
Психични нарушения	безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; констипация; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

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

Нарушения на кръвта и лимфната система
Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m^2 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 KABI 75 mg/m² в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо-органни 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 невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); констипация (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); промяна в цвета на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/ слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%);	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%);

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
	анемия (степен 3/4: 4,9%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); задържане на течности (тежко 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT при локално авансирал или метастатичен хормоночувствителен рак на простатата с висок риск (проучване STAMPEDE)

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия 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

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Психични нарушения	Безсъние (G3: 1%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (≥ G3: 2%)[a] Главоболие	Замаяност
Нарушения на очите		Замъглено зрение
Сърдечни нарушения		Хипотония (G3: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (G3: 1%) Кашлица (G3: 0%) Инфекция на горните дихателни пътища (G3: 1%)	Фарингит (G3: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (G3: 3%) Стоматит (G3: 0%) Запек (G3: 0%) Гадене (G3: 1%) Диспепсия Коремна болка (G3: 0%) Метеоризъм	Повръщане (G3: 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (G3: 3%)[a] Нарушения на ноктите (G3: 1%)	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (G3-4: 2%) Грипоподобни симптоми (G3: 0%) Астения (G3: 0%) Задържане на течности	Повишена температура (G3: 1%) Орална кандидоза Хипокалциемия (G3: 0%) Хипофосфатемия (G3-4: 1%) Хипокалиемия (G3: 0%)

[a] От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805) - сборни данни

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%);		

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
	тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%); фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: < 0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4: < 0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4: < 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	хипотония (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); констипация (степен 3/4: 0,5%)	коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (персистираща: <3%); нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
система и гърдата			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия при рак на гърдата с ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациенти с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9 805)

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 TAC 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 TAC рамото и 4 пациенти от FAC рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.
При проучването GEICAM 9805, 3 пациенти (0,6%) в TAC 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 TAC рамото, 1 пациент в TAC 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 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 от 744 TAC пациенти (92,3%) и 645 от 736 FAC пациенти (87,6%).
В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).
При проучването GEICAM 9805 алопеция, която е започнала по време на периода на лечение и е персистирала в периода на проследяване, е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото

и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алопеция, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC 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 алопеция е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в TAC рамото и при 1 пациент (0,2%) 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 алопеция е наблюдавана при 7 пациенти (1,3%) в TAC рамото и при 4 пациенти (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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC 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 4 от 744 TAC пациенти (0,4%) и при 1 от 736 FAC пациенти (0,1%). Един TAC 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 TAC 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 TAC 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 TAC рамото в изпитването GEICAM.

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

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

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

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	неутропенична инфекция; инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 20,9%); неутропения (степен 3/4: 83,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни	диария (степен 3/4: 19,7%);	констипация (степен 3/4: 1,0%);

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
нарушения	гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); 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%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 76,3%); анемия (степен 3/4: 9,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (не тежка)	
Нарушения на	анорексия (степен		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
метаболизма и храненето	3/4: 0,6%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия; периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	замайване	
Нарушения на очите		увеличена лакримация; конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	констипация; езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми – доброкачествени,		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	

Системо-органни класове по MedDRA	**Много чести нежелани реакции**	**Чести нежелани реакции**	**Нечести нежелани реакции**
злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4:12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); констипация (степен 3/4: 0,4%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%);		

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 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 потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система
Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално.
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) при употреба на доцетаксел при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

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

Нарушения на очите
Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (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 сълзене. Има съобщения за случаи на кистоден 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 съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна

недостатъчност, понякога фатални. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти, получаващи съпътстваща лъчетерапия.

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

Хепатобилиарни 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 късни токсични прояви след облъчване.
Късна реакция на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция в мястото на предшестваща екстравазация след приложение на доцетаксел на различно място) е наблюдавана в мястото на предшестваща екстравазация (с неизвестна честота).
Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.
Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето
Съобщени са случаи на електролитен дисбаланс. Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има няколко съобщения за предозиране. Не е известен антидот за предозиране с доцетаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и жизнените му функции да бъдат под непосредствено наблюдение. При случаи на предозиране

може да се очаква екзацербация на нежеланите събития. Очакваните главни усложнения от предозирането се състоят в потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит. Възможно най-бързо след откриване на предозирането, пациентът трябва да получи G-CSF в терапевтични дози. При необходимост трябва да се предприемат други подходящи симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, 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 прясно 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, отделящи в прекомерно количество р-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 КАВІ в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациенти с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS ≥ 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m^2, прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия,

пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентите, получили TAC и 72% от пациентите, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

Окончателният анализ е извършен при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години е намалена при пациентите получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска 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 TAC, в сравнение със FAC.

TAC-лекувани пациенти са анализирани според проспективно определените основни прогностични фактори:

		Преживяемост без заболяване			**Обща преживяемост**		
Подгрупа пациенти	**Брой пациенти**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**	**Коефициент на риск***	**95% доверителен интервал (CI)**	**p =**
Брой положителни възли							
Общо	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	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 TAC е свързана с по-голяма преживяемост без заболяване и обща преживяемост в сравнение с FAC.

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

Данните от многоцентрово отворено рандомизирано изпитване подкрепят употребата на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 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 KABI 75 mg/m^2, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (539 пациенти в TAC рамото), или доксорубицин 50 mg/m^2, последван от флуороурацил 500 mg/m^2 и циклофосфамид 500 mg/m^2 (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 1998 г. в 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 KABI е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в TAC 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 TAC 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 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-дълга преживяемост без заболяване при TAC рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с TAC пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани 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 TAC 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 TAC.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с TAC пациенти, в сравнение с FAC (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS не е показало значима разлика между двете групи.
При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с TAC 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 TAC рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в TAC рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

При първичния анализ (при медиана на времето на проследяване 77 месеца) са анализирани подгрупи на TAC-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 TAC групата**	**Преживяемост, свободна от заболяване**	
		Коефициент на риск*	**95% CI**
Общо	539	0,68	0,49-0,93
Възрастова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастова категория 2			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в TAC групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
Хормонален рецепторен статус			
отрицателно	195	0,7	0,45-1,1
положително	344	0,62	0,4-0,97
Големина на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологична степен			
Степен 1 (включително неоценена степен)	64	0,79	0,24-2,6
Степен 2	216	0,77	0,46-1,3
Степен 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузално състояние			
пре-менопауза	285	0,64	0,40-1
пост-менопауза	254	0,72	0,47-1,12

*коефициент на риск (TAC/FAC) под 1 показва, че TAC е свързана с по-дълга преживяемост без 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-стойност**
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия [a]				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид
FAC = 5- флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид
CI = доверителен интервал
ER = естрогенов рецептор
PR = прогестеронов рецептор
[a] ER/PR- отрицателен или степен 3 или големина на тумора > 5 cm

Установеният коефициент на риск използва модел на Cox за пропорционалност на риска с група, получаваща лечение като фактор.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ като монотерапия

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

При пациентите, неповлияли се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравнен с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (доцетаксел 15 месеца в

сравнение с доксорубицин 14 месеца, p = 0,38) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, p = 0,54), доцетаксел повишава степента на повлияване (52% спрямо 37%, p = 0,01) и скъсява времето до отговор (12 седмици спрямо 23 седмици, p = 0,007). Трима пациенти на доцетаксел (2%) са прекратили лечението поради задръжка на течности, докато 15 пациенти на доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентите неповлияли се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациенти, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациенти са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² 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 КАВІ в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест е проведено с доксорубицин (50 mg/m²) в комбинация с доцетаксел (75 mg/m²) (рамо АТ) спрямо доксорубицин (60 mg/m²) в комбинация с циклофосфамид (600 mg/m²) (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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с ≥ 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 КАВІ в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациенти са рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентите, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (IHC). Малък брой пациенти са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентите са имали IHC 3+ заболяване и 95% от включените пациенти са имали IHC 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефективността са резюмирани в следната таблица:

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

TTP = време до прогресия; “ne” означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.
[1]Пълен набор анализи (intent-to-treat)
[2] Изчислена медиана на преживяемост

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ 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 пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациенти са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1 250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 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 провеждащия проучването) 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/m² в сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната

преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиеви аналгетици ($p < 0,01$), ненаркотични аналгетици ($p < 0,01$), други свързани със заболяването лекарства ($p = 0,06$) и лъчетерапия ($p < 0,01$) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.
Общата степен на повлияване е 6,8% при оценимите пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

ДОЦЕТАКСЕЛ КАВІ в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на изпитване фаза III, 1 218 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/m² под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m² 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/m² приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m² приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

*: Коригирано за множествени сравнения и адаптирано за стратификационни фактори (стадий на заболяването и регион на лечение), въз основа на оценима 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 терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата
Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон 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/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

- Доцетаксел 30 mg/m^2 приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m^2 на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

Всичките 3 схеми са приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	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-стойност† *	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-стойност*	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-стойност*	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-стойност*	0,1112	0,5853	-

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане
* Праг на статистическа значимост = 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, многоетапно (multi-arm multi-stage, MAMS) проучване със свързани фази II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Общо 1 776 пациенти от мъжки пол са били разпределени в рамената на лечение:

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², 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 1 776-те рандомизирани пациенти, 1 086 (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 рамото 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Преживяемост без неуспех[б] Медиана (месеци) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност[а]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[а] 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

[б] 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-изчерпваща 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/m² 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	**Доцетаксел+ADT**	**ADT самостоятелно**
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[а]	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-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
PSA отговор** на 12 месеца – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-стойност[а]*	<0,0001	--
Време до резистентен на кастрация рак на простатата [б]		
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[а]*	<0,0001	--
Време до клинична прогресия [в]		
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[а]*	<0,0001	--

Крайна точка	Доцетаксел+ADT	ADT самостоятелно

[а] Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.
Променливи за отговор: Точен тест на Fisher
* p-стойност за дескриптивна цел.
** PSA отговор: Простатно-специфичен антиген отговор: ниво на PSA <0,2 ng/ml измерено чрез две последователни измервания с интервал най-малко 4 седмици.
[б] 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.
[в] 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 гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m^2 на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m^2 дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m^2 на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m^2 дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

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 СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m^2, последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2, последвани от 5-флуоруорацил (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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^2, последван от 5-флуоруорацил (F) 1 000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор (≥ 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 + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия](%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 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 рангов 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 подскалите, 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 (TAX324)

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 органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на

доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до тричасова интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 4. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден от ден 1 до ден 5. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно 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 рангов 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 подобрение 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 рангов тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-флуороурацил
* некоригиран логаритмично трансформиран рангов тест

** некоригиран логаритмично трансформиран рангов 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^2 по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозонезависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ (терминална) съответно 4 min, 36 min и между 11,1 часа и съответно 17,5 часа при вземане на проби до 24 часа. Допълнително проучване, оценяващо фармакокинетиката на доцетаксел при подобни дози (75 - 100 mg/m^2) при пациенти, но за по-дълъг интервал от време (над 22 дни), установява по-дълъг среден терминален елиминационен полуживот между 91 и 120 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности на тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m^2 и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален 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 ^{14}C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медииран 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2).

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

Комбинирана терапия

Доксорубицин

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

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

Цисплатин
Клирънсът на доцетаксел в 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

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е генотоксичен по анеугенен механизъм при *in vitro* мононуклеарен 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 и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Етанол, безводен
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
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 разтварянето/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 6 часа, ако се съхранява под 25ºC. Трябва да се използва в рамките на 6 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 48 часа, когато се съхранява между 2ºC до 8ºC.

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

Флакон 10 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и оранжева алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 9 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, съдържащи 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

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

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор за 5 минути при температура под 25°C преди употреба. Може да са необходими повече от 1 флакон ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
Необходимият обем ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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 или банка.

Инфузионният сак с разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия на пациента.

Както при всички парентерални продукти, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, и 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/004

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел, безводен.
Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката), безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 20 mg/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Готов за добавяне към инфузионен разтвор.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/1 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел, безводен.
Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката), безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 80 mg/4 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Готов за добавяне към инфузионен разтвор.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/4 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел, безводен.
Един флакон от 6 ml концентрат съдържа 120 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката), безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 120 mg/6 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Готов за добавяне към инфузионен разтвор.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 mg/6 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел, безводен.
Един флакон от 8 ml концентрат съдържа 160 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката), безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 160 mg/8 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Готов за добавяне към инфузионен разтвор.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

160 mg/8 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел, безводен.
Един флакон от 9 ml концентрат съдържа 180 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката), безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 180 mg/9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Готов за добавяне към инфузионен разтвор.

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/770/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор

доцетаксел

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

180 mg/9 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва

Името на това лекарство е ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Общоприетото му име е доцетаксел.
Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.
Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:
- За лечението на напреднал рак на гърдата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил
- За лечението на рак на главата и шията, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Не трябва да Ви се прилага ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI (изброени в точка 6).
- ако броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали алергична реакция към паклитаксел при предишна терапия.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развиете тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа алкохол. Обсъдете това с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост, епилепсия или чернодробно увреждане. Вижте също точка „ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Количеството алкохол в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт ако приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото ДОЦЕТАКСЕЛ KABI или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението с това лекарство. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението, тъй като ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

Ако сте мъж, подложен на лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, трябва да не създавате деца и да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението с това лекарство. Препоръчва се да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.
Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)
Това лекарство съдържа 395 mg алкохол (етанол) във всеки 1 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Алкохолът в този препарат е вероятно да има влияние върху деца. Тези ефекти може да включват сънливост и промени в поведението. Той също може да повлияе тяхната способност за концентрация и участие във физически активности.

Ако имате от епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Полисорбатите може да окажат ефект върху черния дроб.

Ако имате чернодробно заболяване, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт.

Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

Обичайна доза

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

Начин на прилагане и път на въвеждане

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвните тестове, общо състояние и отговора Ви към ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде увеличена, когато ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може да получите и алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничният персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- секрет от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад: в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- кандидоза на устата
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове)
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет)
- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- кръвни съсиреци
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс)
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар
- реакции на мястото на инжектиране на мястото на предходна реакция
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите)
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщение, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство

5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка, разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Лекарството трябва да се приложи веднага, след като е добавено в инфузионния сак. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия.

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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
- Активното вещество е доцетаксел, безводен. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол (вижте точка 2) и безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

Как изглежда ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и какво съдържа опаковката
ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и зелена алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 1 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон от 1 ml концентрат (20 mg доцетаксел).

Притежател на разрешението за употреба
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете цялото съдържание на това упътване преди приготвянето на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа
Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа с него и приготвяне на разтворите му. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте друго лекарство с доцетаксел, състоящо се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с това лекарство (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.
- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя. Може да са необходими повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например, за доза от 140 mg доцетаксел ще бъдат необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Асептично изтеглете необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 20 mg/1 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
- След това, инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. 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 или банка.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и инфузионният разтвор трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.
  След като се прибави в инфузионния сак както е препоръчано, инфузионният разтвор на доцетаксел е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).
  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.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Изхвърляне:
Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва

Името на това лекарство е ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Общоприетото му име е доцетаксел.
Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.
Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:
- За лечението на напреднал рак на гърдата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил
- За лечението на рак на главата и шията, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Не трябва да Ви се прилага ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI (изброени в точка 6).
- ако броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали алергична реакция към паклитаксел при предишна терапия.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развиете тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа алкохол. Обсъдете това с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост, епилепсия или чернодробно увреждане. Вижте също точка „ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Количеството алкохол в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт ако приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото ДОЦЕТАКСЕЛ KABI или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението с това лекарство. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението, тъй като ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

Ако сте мъж, подложен на лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, трябва да не създавате деца и да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението с това лекарство. Препоръчва се да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 1,58 g алкохол (етанол) във всеки 4 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Алкохолът в този препарат е вероятно да има влияние върху деца. Тези ефекти може да включват сънливост и промени в поведението. Той също може да повлияе тяхната способност за концентрация и участие във физически активности.

Ако имате от епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Полисорбатите може да окажат ефект върху черния дроб.

Ако имате чернодробно заболяване, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт.

Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

Обичайна доза

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

Начин на прилагане и път на въвеждане

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвните тестове, общо състояние и отговора Ви към ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде увеличена, когато ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може да получите и алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничният персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- секрет от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад: в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- кандидоза на устата
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове)
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет)

- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- кръвни съсиреци
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс)
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар
- реакции на мястото на инжектиране на мястото на предходна реакция
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите)
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка, разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Лекарството трябва да се приложи веднага, след като е добавено в инфузионния сак. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия.

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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
- Активното вещество е доцетаксел, безводен. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол (вижте точка 2) и безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

Как изглежда ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и какво съдържа опаковката
ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и синя алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 4 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон от 4 ml концентрат (80 mg доцетаксел).

Притежател на разрешението за употреба
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете цялото съдържание на това упътване преди приготвянето на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа
Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа с него и приготвяне на разтворите му. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте друго лекарство с доцетаксел, състоящо се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с това лекарство (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.
- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя. Може да са необходими повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например, за доза от 140 mg доцетаксел ще бъдат необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Асептично изтеглете необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 80 mg/4 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
- След това, инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. 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 или банка.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и инфузионният разтвор трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.
  След като се прибави в инфузионния сак както е препоръчано, инфузионният разтвор на доцетаксел е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).
  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.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Изхвърляне:
Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва

Името на това лекарство е ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Общоприетото му име е доцетаксел.
Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.
Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:
- За лечението на напреднал рак на гърдата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил
- За лечението на рак на главата и шията, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Не трябва да Ви се прилага ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI (изброени в точка 6).
- ако броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали алергична реакция към паклитаксел при предишна терапия.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развиете тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа алкохол. Обсъдете това с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост, епилепсия или чернодробно увреждане. Вижте също точка „ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Количеството алкохол в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото ДОЦЕТАКСЕЛ KABI или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението с това лекарство. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението, тъй като ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

Ако сте мъж, подложен на лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, трябва да не създавате деца и да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението с това лекарство. Препоръчва се да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 2,37 g алкохол (етанол) във всеки 6 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Алкохолът в този препарат е вероятно да има влияние върху деца. Тези ефекти може да включват сънливост и промени в поведението. Той също може да повлияе тяхната способност за концентрация и участие във физически активности.

Ако имате от епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Полисорбатите може да окажат ефект върху черния дроб.

Ако имате чернодробно заболяване, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт.

Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

Обичайна доза

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

Начин на прилагане и път на въвеждане

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвните тестове, общо състояние и отговора Ви към ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде увеличена, когато ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може да получите и алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничният персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- секрет от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад: в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- кандидоза на устата
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове)
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет)
- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- кръвни съсиреци
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс)
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар
- реакции на мястото на инжектиране на мястото на предходна реакция
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите)
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка, разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Лекарството трябва да се приложи веднага, след като е добавено в инфузионния сак. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия.

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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
- Активното вещество е доцетаксел, безводен. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол (вижте точка 2) и безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

Как изглежда ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и какво съдържа опаковката
ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Флакон 6 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и червена алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 6 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон от 6 ml концентрат (120 mg доцетаксел).

Притежател на разрешението за употреба
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете цялото съдържание на това упътване преди приготвянето на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа с него и приготвяне на разтворите му. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте друго лекарство с доцетаксел, състоящо се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с това лекарство (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя. Може да са необходими повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например, за доза от 140 mg доцетаксел ще бъдат необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Асептично изтеглете необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 120 mg/6 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.

- След това, инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. 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 или банка.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и инфузионният разтвор трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.
  След като се прибави в инфузионния сак както е препоръчано, инфузионният разтвор на доцетаксел е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).
  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.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Изхвърляне:
Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва

Името на това лекарство е ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Общоприетото му име е доцетаксел.
Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.
Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:
- За лечението на напреднал рак на гърдата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил
- За лечението на рак на главата и шията, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Не трябва да Ви се прилага ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI (изброени в точка 6).
- ако броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали алергична реакция към паклитаксел при предишна терапия.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развиете тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа алкохол. Обсъдете това с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост, епилепсия или чернодробно увреждане. Вижте също точка „ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Количеството алкохол в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото ДОЦЕТАКСЕЛ KABI или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението, тъй като ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

Ако сте мъж, подложен на лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, трябва да не създавате деца и да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението с това лекарство. Препоръчва се да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 3,16 g алкохол (етанол) във всеки 8 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Алкохолът в този препарат е вероятно да има влияние върху деца. Тези ефекти може да включват сънливост и промени в поведението. Той също може да повлияе тяхната способност за концентрация и участие във физически активности.

Ако имате от епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа полисорбат 80
Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Полисорбатите може да окажат ефект върху черния дроб.

Ако имате чернодробно заболяване, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт.

Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

Обичайна доза

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

Начин на прилагане и път на въвеждане

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвните тестове, общо състояние и отговора Ви към ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде увеличена, когато ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може да получите и алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничният персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- секрет от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад: в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- кандидоза на устата
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове)
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет)
- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- кръвни съсиреци
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс)
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар
- реакции на мястото на инжектиране на мястото на предходна реакция
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите)
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка, разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Лекарството трябва да се приложи веднага, след като е добавено в инфузионния сак. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия.

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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
- Активното вещество е доцетаксел, безводен. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол (вижте точка 2) и безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

Как изглежда ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и какво съдържа опаковката
ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Флакон 10 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и жълта алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 8 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон от 8 ml концентрат (160 mg доцетаксел).

Притежател на разрешението за употреба
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете цялото съдържание на това упътване преди приготвянето на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа
Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа с него и приготвяне на разтворите му. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор
НЕ използвайте друго лекарство с доцетаксел, състоящо се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с това лекарство (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.
- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя. Може да са необходими повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например, за доза от 140 mg доцетаксел ще бъдат необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Асептично изтеглете необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 160 mg/8 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.
- След това, инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. 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 или банка.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и инфузионният разтвор трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.
  След като се прибави в инфузионния сак както е препоръчано, инфузионният разтвор на доцетаксел е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).
  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.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Изхвърляне:
Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за пациента

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и за какво се използва

Името на това лекарство е ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Общоприетото му име е доцетаксел.
Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.
Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:
- За лечението на напреднал рак на гърдата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил
- За лечението на рак на главата и шията, ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Не трябва да Ви се прилага ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI (изброени в точка 6).
- ако броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали алергична реакция към паклитаксел при предишна терапия.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развиете тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа алкохол. Обсъдете това с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост, епилепсия или чернодробно увреждане. Вижте също точка „ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Количеството алкохол в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото ДОЦЕТАКСЕЛ KABI или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението с това лекарство. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след края на лечението, тъй като ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI.

Ако сте мъж, подложен на лечение с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI трябва да не създавате деца и да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението с това лекарство. Препоръчва се да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 3,55 mg алкохол (етанол) във всеки 9 ml, което е еквивалентно на 39,5% т/о. Количеството в доза от 9 ml е еквивалентно на 88,9 ml бира или 35,6 ml вино.

Алкохолът в този препарат е вероятно да има влияние върху деца. Тези ефекти може да включват сънливост и промени в поведението. Той също може да повлияе тяхната способност за концентрация и участие във физически активности.

Ако имате от епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 520 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Полисорбатите може да окажат ефект върху черния дроб.

Ако имате чернодробно заболяване, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт.

Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

Обичайна доза

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

Начин на прилагане и път на въвеждане

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвните тестове, общо състояние и отговора Ви към ДОЦЕТАКСЕЛ KABI. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI, приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI може да бъде увеличена, когато ДОЦЕТАКСЕЛ KABI се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може да получите и алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничният персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с ДОЦЕТАКСЕЛ KABI могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- секрет от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад: в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):
- кандидоза на устата
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове)
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет)

- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- кръвни съсиреци
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс)
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар
- реакции на мястото на инжектиране на мястото на предходна реакция
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите)
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ДОЦЕТАКСЕЛ KABI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконът трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка, разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Лекарството трябва да се приложи веднага, след като е добавено в инфузионния сак. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 6 часа под 25°C, включително едночасовата инфузия.

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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ДОЦЕТАКСЕЛ KABI
- Активното вещество е доцетаксел, безводен. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол (вижте точка 2) и безводна лимонена киселина (за корекция на pH).

Как изглежда ДОЦЕТАКСЕЛ KABI и какво съдържа опаковката
ДОЦЕТАКСЕЛ KABI концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Флакон 10 ml от прозрачно, безцветно стъкло (тип I), затворен с флуротек гумена запушалка и оранжева алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 9 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон от 9 ml концентрат (180 mg доцетаксел).

Притежател на разрешението за употреба
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете цялото съдържание на това упътване преди приготвянето на ДОЦЕТАКСЕЛ KABI инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа с него и приготвяне на разтворите му. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте друго лекарство с доцетаксел, състоящо се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с това лекарство (ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).

ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне към инфузионния разтвор.

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва веднага след отварянето му. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя. Може да са необходими повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например, за доза от 140 mg доцетаксел ще бъдат необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Асептично изтеглете необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка.

В ДОЦЕТАКСЕЛ KABI 180 mg/9 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.

- След това, инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. 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 или банка.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и инфузионният разтвор трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранението по време на употребата са отговорност на потребителя.
  След като се прибави в инфузионния сак както е препоръчано, инфузионният разтвор на доцетаксел е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).
  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.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Изхвърляне:
Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.