

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел безводен (docetaxel anhydrous).

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

Помощни вещества с известно действие:

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 395 mg етанол, безводен.

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

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бледожълт до кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

Docetaxel Mylan в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациентки с:

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

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

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

Docetaxel Mylan като монотерапия е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ продукт.

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

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Docetaxel Mylan е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб след неуспех на предходна химиотерапия.

Docetaxel Mylan в комбинация с цисплатин е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при пациенти, които не са получавали химиотерапия по повод това заболяване.

Рак на простатата

Docetaxel Mylan в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен метастатичен рак на простатата.

Аденокарцином на стомаха

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

Рак на главата и шията

Docetaxel Mylan 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).

Препоръчвана доза:

За рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, 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). За снижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

При рак на простатата, имайки предвид съпътстващото приложение на преднизон или преднизолон, препоръчваната схема на премедикация е перорален дексаметазон 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.4).

Доцетаксел се прилага като инфузия, в продължение на 1 час, на всеки три седмици.

Рак на гърдата

При адювантното лечение на операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчваната доза на доцетаксел е 75 mg/m² приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (ТАС режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m² като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m² се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m²).

В комбинация с трастузумаб, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m² на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното проучване,

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 понасяна добре. За дозата и приложението на трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчваният дозов режим 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, препоръчаната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

Рак на простатата

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

Аденокарцином на стомаха

Препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, последван от цисплатин 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 до 3 часа (и двата само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно, приложен като непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа 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 рамките на доцетаксел в проучванията TAX 323 и TAX 324 получават антибиотична профилактика.

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
За индукционно лечение на иноперабелен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, 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 химиорадиотерапия (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), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като инфузия в продължение на 30 мин до 3 часа, последвани от 5-флуороурацил 1000 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия за 4 дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия.

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

Корекции на дозата по време на лечение

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ 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 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 пациентки, получавали доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациентки, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2 .

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, при 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 на трастузумаб.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m^2 . В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Пациентите не трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до стойности >1500 клетки/ mm^3 , а тромбоцитите се възстановят до стойности $>100\,000$ 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 проучвания, 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/m² (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите с билирубин в серума > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.

Няма съответно приложение на доцетаксел в педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на простатата, карцином на стомаха и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба при хора в старческа възраст. В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

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/mm³.

Пациенти с тежко увреждане на черния дроб (вж. точки 4.4 и 4.2).

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

Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана лекарствена реакция на доцетаксел. Най-ниските стойности на неутрофилите се явяват при медиана 7 дни, но този период може да е по-къс при пациенти с агресивна предходна терапия. При всички пациенти, получаващи доцетаксел трябва да се извършва често проследяване на пълната кръвна картина. Пациентите могат да получат следващ курс с доцетаксел когато неутрофилите се възстановят до стойности ≥ 1500 клетки/mm³ (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³ 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 внимателно наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациентки, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациентки, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторираны внимателно (вж. точки 4.2 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 хипотензия и бронхоспазм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми, като зачервяване или локални кожни реакции не се налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции обаче, като тежка хипотензия, бронхоспазм 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.

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).

Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности, като например плеврален излив, перикарден излив и асцит трябва да бъдат внимателно 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 стойности на трансаминазите в серума (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със стойности на алкалната фосфатаза в серума 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, препоръчаната 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 със стойности на билирубин в серума $> \text{ГГН}$ и/или ALT и $\text{AST} > 3,5$ пъти ГГН, едновременно със стойности на алкална фосфатаза в серума > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти с аденокарцином на стомаха, основното клинично проучване е изключило пациенти с ALT и/или $\text{AST} > 1,5$ пъти ГГН и с алкална фосфатаза $> 2,5$ пъти ГГН и билирубин > 1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с увреждане на черния дроб лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма данни за пациенти с тежко увредена функция на бъбреците, 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 на трастузумаб.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистовиден 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).

Други

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

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

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

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, може 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 през първата година след лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Левкемия

При пациенти, лекувани с доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (ТАС) рискът от късна миелодисплазия или миелоидна левкемия изисква проследяване на хематологичните показатели.

Пациенти с 4+ лимфни възли

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

Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за рак на стомаха, 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 $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години, сравнени с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g във флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино за флакон.

Вреден за страдащите от алкохолизъм.

Това трябва да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и при пациенти с висок риск, като тези със заболяване на черния дроб или епилепсия.

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от цитохром P450-3A (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите), като например циклоспорин, кетоназол 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. кетоназол, 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 кетоназол води до значително намаление на клирънса на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е проучвана 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 едно неконтролирано проучване допускат взаимодействие между доцетаксел и карбоплатин. При комбиниране с доцетаксел, клирънсът на карбоплатин е с около 50% по-висок от стойностите, съобщени преди това при монотерапия с карбоплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан. Жени с детероден потенциал, които получават доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да информират лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Кърмене

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

Контрацепция при мъже и жени

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1276 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).

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART и на MedDRA. По честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медианата на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да бъде увеличена, когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

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

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

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 хипотензия и/или бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага намаляване 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 гръдия кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите възникват в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел. Не толкова често са съобщавани тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които в редки случаи са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задръжането на течности включва прояви, 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. Задръжането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	Инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); 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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Съдови нарушения		Хипотензия; Хипертензия; 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%)	Запек (тежък: 0,2%); Коремна болка (тежка: 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); 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 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите, развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/m² като монотерапия. Проявите 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 1000 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, сравнено с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 54,2%); Анемия (степен 3/4: 10,8%); Тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (нетезка)
Съдови нарушения		Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; 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 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин при рак на гърдата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 91,7%); 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 нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Гарушения 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%); Задръжане на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакция в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	Степен 3/4 повишен AST (< 1%); Степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 51,5%); Анемия (степен 3/4: 6,9%); Тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	Свърхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотензия (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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 (G3/4: 1,2%)	Реакция на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); Степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	Степен 3/4 повишен AST (0,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

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

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

Описание на избрани нежелани реакции на Доцетаксел 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, сравнено с 0% от пациентите получили доцетаксел като монотерапия. В рамото на доцетаксел плюс трастузумаб, 64% са получавали предходна антрациклинова адювантна терапия, сравнено с 55% в рамото на доцетаксел, приложен като монотерапия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност беше увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, сравнено с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Следва 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 трастузумаб плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с доцетаксел като монотерапия).

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 63%); Анемия (степен 3/4: 10%)	Тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1%); Намален апетит	Дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	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%); запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%); Алопеция (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване 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 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на простатата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 32%); Анемия (степен 3/4: 4,9%)	Тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); Дисгеузия (степен 3/4: 0%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (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 при адювантна терапия с Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - сборни данни

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: <0,1%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	Синкоп (степен 3/4: 0%); Невротоксичност (степен 3/4: 0%); Сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	Конюнктивит (степен 3/4: <0,1%)	Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	Флаш (степен 3/4: 0,5%)	Хипотензия (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%); Запек (степен 3/4: 0,5%);	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%);	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (персистираща: <3%); Нарушения на кожата (G3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (G3/4: 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)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Увеличаване на теллото (степен 3/4: 0%); Намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

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

Нарушения на нервната система

Наблюдавана е периферна сензорна невропатия, която продължава по време на периода на проследяване при 10 от 84-те пациенти с периферна сензорна невропатия в края на химиотерапията в клиничното проучване за рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX316).

Сърдечни нарушения

В клиничното проучване TAX316, при 26 пациенти (3,5%) от рамото TAC и при 17 пациенти (2,3%) от рамото FAC се прояви застойна сърдечна недостатъчност. Всички, с изключение на по един пациенти от всяко рамо, са диагностицирани със ЗСН след повече от 30 дни след периода на лечението. Двама пациенти от рамото TAC и 4 пациенти от рамото FAC 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. Един пациент в TAC рамото е починал поради дилатативна кардиомиопатия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В клиничното проучване TAX316 алоpecia персистираща по време на проследяване след края на химиотерапията е наблюдавана при 687 от 744 пациенти от рамото TAC и при 645 от 736 пациенти от рамото FAC.

В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 96 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана алоpecia, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алоpecia, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC рамото и 30 пациенти (5,8%) във FAC рамото.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдавана аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 121 пациентки от 202 пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана аменорея, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 18 пациенти (3,4%) в TAC рамото и 5 пациенти (1,0%) във FAC рамото.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдаван периферен оток, който продължава по време на периода на проследяване при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток от рамото ТАС и при 4 пациенти от 23-те пациенти с периферен оток от рамото FAS.

В клиничното проучване GEICAM 9805 персистиращ лимфедем е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти в ТАС рамото и при 1 от 2 пациенти във FAS рамото в края на химиотерапията, и не е отзвучал по време на периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца). Наблюдавана е астенция, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 12 пациенти (2,3%) в ТАС рамото и 4 пациенти (0,8%) във FAS рамото.

Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

В клиничното проучване TAX316 10 години след проследяване беше съобщена остра левкемия при 4 от 744 пациенти от рамото ТАС и при 1 пациент от 736 пациенти от рамото FAS.

Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 FAS пациенти.

След 10-годишен период на проследяване в проучването GEICAM 9805, остра левкемия е настъпила при един от 532 (0,2%) от пациентите в ТАС рамото. Не са съобщени случаи при пациенти във FAS 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 проучването GEICAM.

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

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

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

Системо-органи 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%)	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (степен 3/4: 19,7%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%).	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при аденокарциномна стомаха

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органични 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 и злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0,6%)	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 нарушения		Миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	Аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		Венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 0,6%); Стоматит (степен 3/4: 4,0%); Диария (степен 3/4: 2,9%); Повръщане (степен 3/4: 0,6%)	Запек; Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (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 телло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени и злокачествени и неопределени (включително 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%); Запек (степен 3/4: 0,4%);	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лтаргия (степен 3/4: 4,0%); Теска (степен 3/4: 3,6%); Здържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

Неоплазми-доброкачествен, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Съобщавани са случаи на остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром, свързани с доцетаксел, когато се прилага в комбинация с други химиотерапевтични продукти и/или лъчетерапия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на имунната система

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

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 кистозен 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.

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

Съобщават се редки случаи на дехидратация вследствие на стомашно-чревни събития, стомашно-чревна перфорация, исхемичен колит, колит и неутропеничен ентероколит. Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепато-билиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет. Задръжането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотензия. Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани с дехидратация, повръщане и пневмония.

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 при 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 подтискане 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 продукти, таксани, АТС код: L01CD02.

Механизъм на действие

Доцетаксел е антинеопластичен продукт, 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

In vitro е установено, че доцетаксел е цитотоксичен 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 vitro* доцетаксел не зависи от схемата и притежава широк спектър експериментална антитуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано проучване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациентки с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и $KPS \geq 80\%$, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациентки бяха 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 беше прилаган като инфузия в продължение на 1 час, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF беше прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките в рамото на TAC получаваха антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентките с положителни естрогенни и/или прогестеронов рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение до 5 години. Адювантна лъчетерапия беше предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и беше проведена при 69% от пациентките получаващи TAC и 72% от пациентките получаващи FAC. Бяха извършени два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран за 3 години след датата, на която са набрани половината от участниците в клиничното проучване. Вторият междинен анализ беше извършен след регистрирането на общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е бил извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-та година (освен ако те са имали DFS събитие или не е били възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемост без заболяване (DFS) беше първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) беше вторичната крайна точка за ефикасност.

Извършен беше окончателен анализ при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана беше значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на ТАС, сравнена с рамото на FАC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години беше намалена при пациентките получаващи ТАС, сравнени с получаващите FАC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска със 6% ($p = 0,0043$). Общата преживяемост за 10-годишен период също значително беше повишена при ТАС, сравнена с FАC (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 беше статистически значима по показателите преживяемост без заболяване (DFS) и обща преживяемост (OS) положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не беше напълно доказано при окончателния анализ.

Като цяло резултатите от проучванията показват положително съотношение на полза/риск за ТАС, сравнени с FАC.

Подгрупите на лекуваните с ТАС пациентки бяха анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

Преживяемост без заболяване					Обща преживяемост		
Подгрупа пациентки	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, сравнена с FАC.

Пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия (GEICAM 9805)

Данните от многоцентрово отворено, рандомизирано проучване, подкрепят употребата на доцетаксел за адювантна терапия на пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия.

1 060 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m², приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубицин 50 mg/m², последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (521 пациенти във FАC 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 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 двете схеми бяха прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. Доцетаксел беше прилаган като инфузия в продължение на 1 час, всички други лекарствени продукти бяха 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 беше намалена при пациенти, получаващи 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 беше прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали FАC.

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 ТАС рамото, в сравнение с FАC рамото. Лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани с FАC (коефициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 16,5%, в сравнение с тези, лекувани с FАC (коефициент на риск = 0,84; 95% CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). Данните за DFS не са статистически значими, но все пак са свързани с положителна тенденция в полза на ТАС.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с ТАС пациенти, в сравнение с FАC (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 ТАС пациенти са имали намаляване на риска от смърт с 9%, в сравнение с лекуваните с FАC пациенти (коефициент на риск = 0,91; 95% CI (0,63-1,32). Процентът на преживяемост е 93,7% в ТАС рамото и 91,4% във FАC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в ТАС рамото и 89% във FАC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

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

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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
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 (ТАС/ФАС) по-малко от 1 показва, че ТАС е свързана с по-дълга преживяемост свободна от заболяване, сравнена с ФАС.

Проведен и представен тук по-долу е експлораторен анализ на подгрупите за преживяемост, свободна от заболяване при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация)

	ТАС	ФАС	Коефициент на риск (ТАС/ФАС))	
Подгрупи	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-стойност
отговаря на релативните критерии за химиотерапия ^a				
Да	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Не	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

ТАС = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

ФАС = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронови рецептори

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

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

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчаната дозова схема от 100 mg/m² на всеки 3 седмици бяха проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ продукт или антрациклин.

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

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

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

Проведно беше отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са били рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m^2 , като инфузия в продължение на 1 час или паклитаксел 175 mg/m^2 , като инфузия в продължение на 3 часа. И двете схеми бяха 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 бяха наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%), сравнени с паклитаксел (23,0%).

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

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

- Времето до прогресия (ВДП) беше значително по-дълго при рамо АТ, сравнено с рамо АС, $p = 0,0138$. Медианата на ВДП беше 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 (ОСП) беше значително по-висока при рамо АТ, сравнена с рамо АС, $p = 0,009$. ОСП 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 проучване, 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%), сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%), сравнена с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт беше 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 беше сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

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

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

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

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

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

² Изчислена медиана на преживяемост

Доцетаксел в комбинация с капецитабин

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично проучване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това проучване, 255 пациентки бяха рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 1 час на всеки 3 седмици) и капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки бяха рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 1 час, на всеки 3 седмици). Преживяемостта беше по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+ капецитабин (p = 0,0126). Медианата на преживяемост беше 442 дни (доцетаксел + капецитабин), спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на провеждащия проучването) беше 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия); p = 0,0058. Времето до прогресия на заболяването беше по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин (p < 0,0001). Медианата на времето до прогресия беше 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия

По време на проучване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост бяха значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m², сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост беше също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана беше по-малка употреба на опиеве аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици

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

Доцетаксел в комбинация с платинови продукти при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на проучване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (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, бяха рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, 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 като инфузия в продължение на 1 час в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m^2 приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми за рак на белия дроб и промени в статуса по скалата на Karnofsky. Резултатите получени за тези крайни точки бяха 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, сравнени с референтната терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата бяха оценени в хода на рандомизирано многоцентрово проучване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS ≥ 60 бяха 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 бяха приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите, получавали доцетаксел на всеки три седмици демонстрираха значително по-дълга обща преживяемост, сравнена с тези лекувани с митоксантрон. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не беше значимо, 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	36,4	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)
p-стойност □ *	0,1112	0,5853	--

†Стратифициран тест за логаритмично подреждане

*Доверителна вероятност = 0,0175

**PSA: Простата-специфичен антиген

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

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

Аденокарцином на стомаха

Проведено беше многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен аденокарцином на стомаха, включително аденокарцином на гастроэзофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 бяха лекувани или с доцетаксел (Т) (75 mg/m² на ден 1) в комбинация с цисплатин (С) (75 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m² дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (1000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл беше 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент беше 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка беше времето до прогресия (ТТР). Намалването на риска от прогресия беше 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също беше значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти с аденокарцином на стомаха

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

*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, сравнено 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 имаха 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 ($p = 0,0088$), сравнение с пациентите, лекувани с CF.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилан локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, бяха рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m^2 последван от цисплатин (P) 75 mg/m^2 , последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m^2 на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m^2 последван от 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m^2 на ден за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия беше 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 бяха препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или негов еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), беше 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 беше значително по-висока в полза на TPF рамото, сравнена 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-стойност	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)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-стойност	0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия]% (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-стойност	0,0457	

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

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

** Логаритмично трансформиран ренков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

Пациентите лекувани с TPF показаха 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 подскарлите, за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, беше значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианата на времето до първо влошаване по СЗО беше значително по-дълга в рамото на TPF,

сравнено с PF. Скорът на интезитета на болката се подобряваше по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C3O статус 0 или 1, бяха 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 отнасяше само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не беше прогресирало трябваше, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 30-минути до 3-часа през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 5 дни. Циклите бяха повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябваше, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получаваха 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 беше прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като интравенозна инфузия в продължение на 1 час максимум до 7 дози. Лъчетерапията беше 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), беше значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков, тест, p = 0,0058) при доцетаксел-съдържащата схема, сравнено с PF (медиана на OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност, сравнена с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това беше също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран ренков, тест, p = 0,004. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Медиана на PSF (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	

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиолъчетерапия] % (95% CI) ***p-стойност	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA - неприложимо

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m² по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α , β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 h. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След прилагане на доза от 100 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час, е установена средна максимална концентрация в плазмата от 3,7 μ g/ml със съответна AUC 4,6 h. μ g/ml. Средните стойности за общия клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние бяха съответно 21 l/h/m² и 113 l. Индивидуалните вариации в общия клирънс от организма бяха приблизително 50%. Доцетаксел се свързва с плазмените протеини над 95%.

Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с ¹⁴C доцетаксел. Доцетаксел се елиминира чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и фекалиите е съответно около 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 показващи леко до умерено увреждане на функцията на черния дроб ($ALT, AST \geq 1,5$ пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза $\geq 2,5$ пъти ГГН), общият клирънс беше намален средно с 27% (вж. точка 4.2).

Задръжане на течности

Клирънсът на доцетаксел не беше променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като няма данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

Комбинирана терапия

Доксорубицин

Когато се използват в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и концентрациите на доксорубицинол в плазмата (метаболит на доксорубицин). Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не беше повлияна 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 фармакокинетиката на значимия метаболит на капецитабин-5'-DFUR.

Цисплатин

Клирънсът на доцетаксел в комбинирана терапия с цисплатин беше 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 беше наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е мутагенен при *in vitro* микронуклеарен тест и тест за хромозомни аберации върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Той, обаче, не предизвиква мутагенност при теста на Ames или при 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

Етанол, безводен
Полисорбат 80.

Лимонена киселина (за корекция на рН-стойността)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

12 месеца

След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка, разреждането трябва да се извърши при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в сак за инфузия, който не е от PVC, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включващи интравенозната инфузия от 1 час)

Освен това физичната и химична стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките доказана в сакове, които не са от PVC, е до 48 часа, когато той се съхранява от 2°C до 8°C.

Инфузионният разтвор на доцетаксел е преситен, поради което може да кристализира след известно време. Ако се образуват кристали, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 6 ml, от прозрачно стъкло Тип I с бромбутилова гумена запушалка, с алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 1 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от 1 или 5 флакона.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Docetaxel Mylan е антинеопластичен продукт и както при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на Docetaxel Mylan. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозното приложение

Приготвяне на инфузионния разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон.

Според нужната за пациента доза в милиграми, изтеглете асептично съответния обем от концентрата за инфузионен разтвор, съдържащ 20 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони, с помощта на градуирани спринцовки с игли G 21. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 7 ml от концентрата за инфузионен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте необходимия обем от концентрата за разтвора в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща или 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.

Сакът с инфузионния разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа, включващи и едночасовата инфузия на пациента, при температура под 25°C и при нормална осветеност.

Както при всички парентерални продукти, Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор или разреден инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/001- 1 vial
EU/1/11/748/002 - 5 vials

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

Дата на първо разрешаване: 31 януари, 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 80 mg/4ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 80 mg доцетаксел безводен (docetaxel anhydrous).

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

Помощни вещества с известно действие:

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 395 mg етанол безводен.

Един флакон от 4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1,58 g етанол безводен.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е, бледо жълт до кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

Docetaxel Mylan в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациентки с:

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

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

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

Docetaxel Mylan като монотерапия е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ продукт.

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

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Docetaxel Mylan е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб след неуспех на предходна химиотерапия.

Docetaxel Mylan в комбинация с цисплатин е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при пациенти, които не са получавали химиотерапия по повод това заболяване.

Рак на простатата

Docetaxel Mylan в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен метастатичен рак на простатата.

Аденокарцином на стомаха

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

Рак на главата и шията

Docetaxel Mylan 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).

Препоръчвана доза:

За рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, 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). За снижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

При рак на простатата, имайки предвид съпътстващото приложение на преднизон или преднизолон, препоръчваната схема на премедикация е перорален дексаметазон 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.4).

Доцетаксел се прилага като инфузия, в продължение на 1 час, на всеки три седмици.

Рак на гърдата

При адювантното лечение на операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчваната доза на доцетаксел е 75 mg/m² приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (TAC режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m² като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m² се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m²).

В комбинация с трастузумаб, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m² на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното проучване, 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 понасяна добре. За дозата и приложението на трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчваният дозов режим 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, препоръчаната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

Рак на простатата

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

Аденокарцином на стомаха

Препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, последван от цисплатин 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 до 3 часа (и двата само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно, приложен като непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа 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 иноперабilen локално напреднал сквамозеноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, 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 химиорадиотерапия (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) сквамозеноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като инфузия в продължение на 30 мин до 3 часа, последвани от 5-флуороурацил 1000 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия за 4 дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия.

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

Корекции на дозата по време на лечение

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ 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 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 пациентки, получавали доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациентки, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2 .

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, при 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 на трастузумаб.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m^2 . В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Пациентите не трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до стойности >1500 клетки/ mm^3 , а тромбоцитите се възстановят до стойности $>100\,000$ 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 SCCN проучвания, 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/m² (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите с билирубин в серума > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.

Няма съответно приложение на доцетаксел в педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на простатата, карцином на стомаха и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба при хора в старческа възраст. В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

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/mm³.

Пациенти с тежко увреждане на черния дроб (вж. точки 4.4 и 4.2).

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

Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана лекарствена реакция на доцетаксел. Най-ниските стойности на неутрофилиите се явяват при медиана 7 дни, но този период може да е по-къс при пациенти с агресивна предходна терапия. При всички пациенти, получаващи доцетаксел трябва да се извършва често проследяване на пълната кръвна картина. Пациентите могат да получат следващ курс с доцетаксел когато неутрофилиите се възстановят до стойности ≥ 1500 клетки/mm³ (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³ 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 внимателно наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациентки, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациентки, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторираны внимателно (вж. точки 4.2 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 хипотензия и бронхоспазм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми, като зачервяване или локални кожни реакции не се налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции обаче, като тежка хипотензия, бронхоспазм 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.

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).

Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности, като например плеврален излив, перикарден излив и асцит трябва да бъдат внимателно 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 стойности на трансаминазите в серума (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със стойности на алкалната фосфатаза в серума 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, препоръчаната 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 (вижте точка 4.2).

При пациентите със стойности на билирубин в серума $> \text{ГГН}$ и/или ALT и AST $> 3,5$ пъти ГГН, едновременно със стойности на алкална фосфатаза в серума > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти с аденокарцином на стомаха, основното клинично проучване 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 намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с увреждане на черния дроб лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма данни за пациенти с тежко увредена функция на бъбреците, 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 епидорубицин). 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 на трастузумаб.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистозен 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).

Други

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

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

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

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, може 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 през първата година след лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Левкемия

При пациенти, лекувани с доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (ТАС) рискът от късна миелодисплазия или миелоидна левкемия изисква проследяване на хематологичните показатели.

Пациенти с 4+ лимфни възли

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

Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за рак на стомаха, 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 $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години, сравнени с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g във флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино за флакон.

Вреден за страдащите от алкохолизъм.

Това трябва да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и при пациенти с висок риск, като тези със заболяване на черния дроб или епилепсия.

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от цитохром P450-3A (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите), 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 клирънс на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е проучвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от CYP3A4, а за преднизон е

известно, че индуцира CYP3A4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан. Жени с детероден потенциал, които получават доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да информират лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Кърмене

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

Контрацепция при мъже и жени

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1276 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).

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART и на MedDRA. По честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медианата на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да бъде увеличена, когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

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

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

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 хипотензия и/или бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага намаляване 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 гръдия кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите възникват в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел. Не толкова често са съобщавани тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които в редки случаи са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задръжането на течности включва прояви, 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. Задръжането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	Инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); 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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Съдови нарушения		Хипотензия; Хипертензия; 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%)	Запек (тежък: 0,2%); Коремна болка (тежка: 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); 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 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. Проявите 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 1000 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, сравнено с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 54,2%); Анемия (степен 3/4: 10,8%); Тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (нетезка)
Съдови нарушения		Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; 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 75 mg/m² в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 7,8%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; Гарушения 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%); Задръжане на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакция в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	Степен 3/4 повишен AST (< 1%); Степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 5,7%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 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		Хипотензия (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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 (G3/4: 1,2%)	Реакция на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); Степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	Степен 3/4 повишен AST (0,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

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

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

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

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност беше увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, сравнено с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Следва 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 трастузумаб плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с доцетаксел като монотерапия).

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 63%); Анемия (степен 3/4: 10%)	Тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1%); Намален апетит	Дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	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%); запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%); Алоpecia (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване на 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 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на простатата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 32%); Анемия (степен 3/4: 4,9%)	Тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); Дисгеузия (степен 3/4: 0%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; 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 при адювантна терапия с Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - сборни данни

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: <0,1%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	Синкоп (степен 3/4: 0%); Невротоксичност (степен 3/4: 0%); Сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	Конюнктивит (степен 3/4: <0,1%)	Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	Флаш (степен 3/4: 0,5%)	Хипотензия (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%); Запек (степен 3/4: 0,5%);	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%);	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (персистираща: <3%); Нарушения на кожата (G3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (G3/4: 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)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Увеличаване на теллото (степен 3/4: 0%); Намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

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

Нарушения на нервната система

Наблюдавана е периферна сензорна невропатия, която продължава по време на периода на проследяване при 10 от 84-те пациенти с периферна сензорна невропатия в края на химиотерапията в клиничното проучване за рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX316).

Сърдечни нарушения

В клиничното проучване TAX316, при 26 пациенти (3,5%) от рамото TAC и при 17 пациенти (2,3%) от рамото FAC се прояви застойна сърдечна недостатъчност. Всички, с изключение на по един пациенти от всяко рамо, са диагностицирани със ЗСН след повече от 30 дни след периода на лечението. Двама пациенти от рамото TAC и 4 пациенти от рамото FAC 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. Един пациент в TAC рамото е починал поради дилатативна кардиомиопатия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В клиничното проучване TAX316 алоpecia персистираща по време на проследяване след края на химиотерапията е наблюдавана при 687 от 744 пациенти от рамото TAC и при 645 от 736 пациенти от рамото FAC.

В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 96 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана алоpecia, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алоpecia, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC рамото и 30 пациенти (5,8%) във FAC рамото.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдавана аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 121 пациентки от 202 пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана аменорея, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 18 пациенти (3,4%) в TAC рамото и 5 пациенти (1,0%) във FAC рамото.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдаван периферен оток, който продължава по време на периода на проследяване при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток от рамото ТАС и при 4 пациенти от 23-те пациенти с периферен оток от рамото FAS.

В клиничното проучване GEICAM 9805 персистиращ лимфедем е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти в ТАС рамото и при 1 от 2 пациенти във FAS рамото в края на химиотерапията, и не е отзвучал по време на периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца). Наблюдавана е астенция, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 12 пациенти (2,3%) в ТАС рамото и 4 пациенти (0,8%) във FAS рамото.

Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

В клиничното проучване TAX316 10 години след проследяване беше съобщена остра левкемия при 4 от 744 пациенти от рамото ТАС и при 1 пациент от 736 пациенти от рамото FAS. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 FAS пациенти.

След 10-годишен период на проследяване в проучването GEICAM 9805, остра левкемия е настъпила при един от 532 (0,2%) от пациентите в ТАС рамото. Не са съобщени случаи при пациенти във FAS 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 проучването GEICAM.

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

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

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

Системо-органи 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%)	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (степен 3/4: 19,7%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%).	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); 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 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при аденокарциномна стомаха

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 (вижте точка 4.2).

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени и злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0,6%)	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 нарушения		Миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	Аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		Венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 0,6%); Стоматит (степен 3/4: 4,0%); Диария (степен 3/4: 2,9%); Повръщане (степен 3/4: 0,6%)	Запек; Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (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 телло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени и злокачествени и неопределени (включително 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%); Запек (степен 3/4: 0,4%);	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лтаргия (степен 3/4: 4,0%); Теска (степен 3/4: 3,6%); Здържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

Неоплазми-доброкачествен, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Съобщавани са случаи на остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром, свързани с доцетаксел, когато се прилага в комбинация с други химиотерапевтични продукти и/или лъчетерапия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на имунната система

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

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 съзъене. Има съобщения за случаи на кистозен макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

Нарушения на ухото и лабиринта

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

Сърдечни нарушения

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

Съдови нарушения

Съобщавани се 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

Съобщават се редки случаи на дехидратация вследствие на стомашно-чревни събития, стомашно-чревна перфорация, исхемичен колит, колит и неутропеничен ентероколит. Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепато-билиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет. Задръжането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотензия. Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани с дехидратация, повръщане и пневмония.

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 при 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 подтискане 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 продукти, таксани, АТС код: L01CD02.

Механизъм на действие

Доцетаксел е антинеопластичен продукт, 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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

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

Извършен беше окончателен анализ при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана беше значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC, сравнена с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години беше намалена при пациентките получаващи TAC, сравнени с получаващите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска със 6% (p = 0,0043). Общата преживяемост за 10-годишен период също значително беше повишена при TAC, сравнена 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 беше статистически значима по показателите преживяемост без заболяване (DFS) и обща преживяемост (OS) положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не беше напълно доказано при окончателния анализ.

Като цяло резултатите от проучванията показват положително съотношение на полза/риск за ТАС, сравнени с FAC.

Подгрупите на лекуваните с ТАС пациентки бяха анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

Преживяемост без заболяване					Обща преживяемост		
Подгрупа пациентки	Брой пациентки	Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =	Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =
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, сравнена с FAC.

Пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия (GEICAM 9805)

Данните от многоцентрово отворено, рандомизирано проучване, подкрепят употребата на доцетаксел за адювантна терапия на пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия.

1 060 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m², приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубин 50 mg/m², последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (521 пациенти във FAC рамото), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1998 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 двете схеми бяха прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. Доцетаксел беше прилаган като инфузия в продължение на 1 час, всички други лекарствени продукти бяха 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 беше 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 беше 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 ТАС рамото, в сравнение с FАC рамото. Лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 32%, в сравнение с тези, лекувани с FАC (коефициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). При медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца, лекуваните с ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 16,5%, в сравнение с тези, лекувани с FАC (коефициент на риск = 0,84; 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Данните за DFS не са статистически значими, но все пак са свързани с положителна тенденция в полза на ТАС.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с ТАС пациенти, в сравнение с FАC (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 ТАС пациенти са имали намаляване на риска от смърт с 9%, в сравнение с лекуваните с FАC пациенти (коефициент на риск = 0,91; 95% CI (0,63-1,32). Процентът на преживяемост е 93,7% в ТАС рамото и 91,4% във FАC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в ТАС рамото и 89% във FАC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

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

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

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

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

Проведен и представен тук по-долу е експлораторен анализ на подгрупите 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)	р-стойност
отговаря на релативните критерии за химиотерапияа^a				
Да	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Не	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

FAC = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

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

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

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчаната дозова схема от 100 mg/m² на всеки 3 седмици бяха проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ продукт или антрациклин.

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

При пациентките неповлияли се от антрациклин, доцетаксел беше 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, беше установено че профилът на безопасност на доцетаксел отговаря на профила на безопасност наблюдаван при проучванията фаза II (вж. точка 4.8).

Проведно беше отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са били рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m², като инфузия в

продължение на 1 час или паклитаксел 175 mg/m^2 , като инфузия в продължение на 3 часа. И двете схеми бяха 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 бяха наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%), сравнени с паклитаксел (23,0%).

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

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

- Времето до прогресия (ВДП) беше значително по-дълго при рамо АТ, сравнено с рамо АС, $p = 0,0138$. Медианата на ВДП беше 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 (ОСП) беше значително по-висока при рамо АТ, сравнена с рамо АС, $p = 0,009$. ОСП 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 проучване, 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%), сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%), сравнена с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт беше 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 беше сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

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

Параметър	Доцетаксел плюс трастуцумаб 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.

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

² Изчислена медиана на преживяемост

Доцетаксел в комбинация с капецитабин

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично проучване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това проучване, 255 пациентки бяха рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 1 час на всеки 3 седмици) и капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки бяха рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 1 час, на всеки 3 седмици). Преживяемостта беше по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+ капецитабин (p = 0,0126). Медианата на преживяемост беше 442 дни (доцетаксел + капецитабин), спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на провеждащия проучването) беше 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия); p = 0,0058. Времето до прогресия на заболяването беше по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин (p < 0,0001). Медианата на времето до прогресия беше 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия

По време на проучване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост бяха значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m², сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост беше също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана беше по-малка употреба на опиеве 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, сравнена с тези на НПГ. Общата степен на повлияване беше 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора беше 26,1 седмици.

Доцетаксел в комбинация с платинови продукти при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на проучване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (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, бяха рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час, незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел

75 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, 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 оценена популация пациенти.

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми за рак на белия дроб и промени в статуса по скалата на Karnofsky. Резултатите получени за тези крайни точки бяха 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, сравнени с референтната терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата бяха оценени в хода на рандомизирано многоцентрово проучване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS ≥ 60 бяха рандомизирани в следните терапевтични групи:

- Доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
 - Доцетаксел 30 mg/m² приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
 - Митоксантрон 12 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Всичките 3 схеми бяха приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите, получаващи доцетаксел на всеки три седмици демонстрираха значително по-дълга обща преживяемост, сравнена с тези лекувани с митоксантрон. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не беше значимо, 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	36,4	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
p-стойност □ *	0,1112	0,5853	--

†Стратифициран тест за логаритмично подреждане

*Доверителна вероятност = 0,0175

**PSA: Простата-специфичен антиген

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

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

Аденокарцином на стомаха

Проведено беше многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен аденокарцином на стомаха, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 бяха лекувани или с доцетаксел (T) (75 mg/m² на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m² дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (1000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл беше 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент беше 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка беше времето до прогресия (TTP). Намалването на риска от прогресия беше 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също беше значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти с аденокарцином на стомаха

Крайна точка	TCF n = 221	CF n = 224
Медиана на TTP (месеци)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Коефициент на риск:	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*p-стойност	0,0004	

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

*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

Като цяло, резултатите за качество на живот (QoL) и клинична полза, системно показват подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имаха 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 ($p = 0,0088$), сравнение с пациентите, лекувани с CF.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, бяха рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m² последван от цисплатин (P) 75 mg/m², последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m² на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m² последван от 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия беше 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 бяха препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или негов еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), беше 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 беше значително по-висока в полза на TPF рамото, сравнена 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-стойност	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)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-стойност	0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия] % (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-стойност	0,0457	

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

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

** Логаритмично трансформиран ренков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

Пациентите лекувани с TPF показаха 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 подскарлите, за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, беше значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF. Медианата на времето до първо влошаване по СЗО беше значително по-дълга в рамото на TPF, сравнено с PF. Скорът на интезитета на болката се подобряваше по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

• Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, бяха 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 отнасяше само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не беше прогресирало трябваше, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 30-минути до 3-часа през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 5 дни. Циклите бяха повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябваше, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получаваха 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 беше прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като интравенозна инфузия в продължение на 1 час максимум до 7 дози. Лъчетерапията беше 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), беше значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков, тест, $p = 0,0058$) при доцетаксел-съдържащата схема, сравнено с PF (медиана на OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност, сравнена с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това беше също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56–0,90; логаритмично трансформиран ренков, тест, $p = 0,004$. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Медиана на PSF (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)	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)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA - неприложимо

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m² по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α , β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 h. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След прилагане на доза от 100 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час, е установена средна максимална концентрация в плазмата от 3,7 $\mu\text{g/ml}$ със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Средните стойности за общия клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние бяха съответно 21 l/h/m² и 113 l. Интериндивидуалните вариации в общия клирънс от организма бяха приблизително 50%. Доцетаксел се свързва с плазмените протеини над 95%.

Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с ¹⁴C доцетаксел. Доцетаксел се елиминира чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и фекалиите е съответно около 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 показващи леко до умерено увреждане на функцията на черния дроб (ALT, AST $\geq$ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза $\geq$ 2,5 пъти ГГН), общият клирънс беше намален средно с 27% (вж. точка 4.2).

Задръжане на течности

Клирънсът на доцетаксел не беше променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като няма данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

Комбинирана терапия

Доксорубицин

Когато се използват в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и концентрациите на доксорубицинол в плазмата (метаболит на доксорубицин).

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не беше повлияна 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 фармакокинетиката на значимия метаболит на капецитабин-5'-DFUR.

Цисплатин

Клирънсът на доцетаксел в комбинирана терапия с цисплатин беше 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 беше наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е мутагенен при *in vitro* микронуклеарен тест и тест за хромозомни аберации върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Той, обаче, не предизвиква мутагенност при теста на Ames или при 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

Етанол безводен.

Полисорбат 80.

Лимонена киселина (за корекция на рН-стойността)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

12 месеца

След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка, разреждането трябва да се извърши при контролирани и асептични условия и лекарственият продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в сак за инфузия, който не е от PVC, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включващи интравенозната инфузия от 1 час)

В допълнение физичната и химическата стабилност на приготвеният инфузионен разтвор в сака за инфузия, който както е препоръчано не трябва да е от PVC е до 48 часа, когато се съхранява при температура от 2°C до 8°C.

Инфузионният разтвор на доцетаксел е преситен, поради което може да кристализира след известно време. Ако се образуват кристали, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли..

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 10 ml, от прозрачно стъкло Тип I с бромбутилова гумена запушалка, с алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капачке, съдържащ 4 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от 1 или 5 флакона.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Docetaxel Mylan е антинеопластичен продукт и както при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на Docetaxel Mylan. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозното приложение

Приготвяне на инфузионният разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон.

Според нужната за пациента доза в милиграми, изтеглете асептично съответния обем от концентрата за инфузионен разтвор съдържащ 20 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с помощта на градуирани спринцовки с игли G 21. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 7 ml от концентрата за инфузионен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте необходимия обем от концентрата за разтвора в инфузионен сак или бутилка от 250 ml, съдържаща или 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.

Сакът с инфузионния разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа, включващи и едночасовата инфузия на пациента, при температура под 25°C и при нормална осветеност.

Както при всички парентерални продукти, Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор или разреден инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/003 - 1 vial
EU/1/11/748/004- 5 vials

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

Дата на първо разрешаване: 31 януари, 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел безводен (docetaxel anhydrous).

Един флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 200 mg доцетаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 395 mg етанол безводен.

Един флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 3,95 g етанол, безводен.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бледо жълт до кафеникавожълтразтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

Docetaxel Mylan в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид е показан за адювантно лечение на пациентки с:

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

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

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

Docetaxel Mylan като монотерапия е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ продукт.

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

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Docetaxel Mylan е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб след неуспех на предходна химиотерапия.

Docetaxel Mylan в комбинация с цисплатин е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при пациенти, които не са получавали химиотерапия по повод това заболяване.

Рак на простатата

Docetaxel Mylan в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен метастатичен рак на простатата.

Аденокарцином на стомаха

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

Рак на главата и шията

Docetaxel Mylan 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).

Препоръчвана доза:

За рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, 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). За снижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

При рак на простатата, имайки предвид съпътстващото приложение на преднизон или преднизолон, препоръчаната схема на премедикация е перорален дексаметазон 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на доцетаксел (вж. точка 4.4).

Доцетаксел се прилага като инфузия, в продължение на 1 час, на всеки три седмици.

Рак на гърдата

При адювантното лечение на операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчаната доза на доцетаксел е 75 mg/m² приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (ТАС режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, препоръчаната 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, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното проучване, 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 понасяна добре. За дозата и приложението на трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчваният дозов режим 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, препоръчваната доза е 75 mg/m^2 като монотерапия.

Рак на простатата

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

Аденокарцином на стомаха

Препоръчваната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, последван от цисплатин 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 до 3 часа (и двата само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно, приложен като непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа 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), препоръчваната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час, 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 химиорадиотерапия (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), препоръчваната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като инфузия в продължение на 1 час в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като инфузия в продължение на 30 мин до 3 часа, последвани от 5-флуороурацил 1000 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 ≥ 1500 клетки/ mm^3 . При пациенти развили, фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 на 60 mg/m^2 . Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 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 пациентки, получаващи доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция дозата на доцетаксел трябва да се намали на 60 mg/m^2 във всички последващи цикли (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациентки, развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2 .

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, при 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 на трастузумаб.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m^2 . В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m^2 . Пациентите не трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до стойности >1500 клетки/ mm^3 , а тромбоцитите се възстановят до стойности $>100\,000$ 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 SCCN проучвания, 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/m² (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите с билирубин в серума > ГГН и/или ALT и AST > 3,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не са установени.

Няма съответно приложение на доцетаксел в педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, рак на простатата, карцином на стомаха и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба при хора в старческа възраст. В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

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 увреждане на черния дроб (вж. точки 4.4 и 4.2).

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

Хематология

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

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на 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 внимателно наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациентки, лекувани с доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациентки, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторираны внимателно (вж. точки 4.2 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 хипотензия и бронхоспазм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми, като зачервяване или локални кожни реакции не се налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции обаче, като тежка хипотензия, бронхоспазм 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.

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).

Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности, като например плеврален излив, перикарден излив и асцит трябва да бъдат внимателно 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 стойности на трансаминазите в серума (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със стойности на алкалната фосфатаза в серума 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, препоръчаната 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 със стойности на билирубин в серума $> \text{ГГН}$ и/или ALT и AST $> 3,5$ пъти ГГН, едновременно със стойности на алкална фосфатаза в серума > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти с аденокарцином на стомаха, основното клинично проучване 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 намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с увреждане на черния дроб лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма данни за пациенти с тежко увредена функция на бъбреците, 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 епидорубицин). 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 на трастузумаб.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистозен 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).

Други

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

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

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

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, може 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 през първата година след лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Левкемия

При пациенти, лекувани с доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (ТАС) рискът от късна миелодисплазия или миелоидна левкемия изисква проследяване на хематологичните показатели.

Пациенти с 4+ лимфни възли

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

Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за рак на стомаха, 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 $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години, сравнени с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g във флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино за флакон.

Вреден за страдащите от алкохолизъм.

Това трябва да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и при пациенти с висок риск, като тези със заболяване на черния дроб или епилепсия.

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от цитохром P450-3A (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите), 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 клирънс на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е проучвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от CYP3A4, а за преднизон е

известно, че индуцира CYP3A4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма информация относно употребата на доцетаксел при бременни жени. Доказано е, че доцетаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, така и доцетаксел може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени. Поради това, доцетаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показан. Жени с детероден потенциал, които получават доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да информират лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Кърмене

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

Контрацепция при мъже и жени

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

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 доксорубин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART и на MedDRA. По честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медианата на най-ниска стойност е бил 7-ми, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да бъде увеличена, когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

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

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

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 хипотензия и/или бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага намаляване 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 гръдия кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите възникват в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел. Не толкова често са съобщавани тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които в редки случаи са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задръжането на течности включва прояви, 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. Задръжането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	Инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); 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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Съдови нарушения		Хипотензия; Хипертензия; 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%)	Запек (тежък: 0,2%); Коремна болка (тежка: 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); 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 100 mg/m² като монотерапия при рак на гърдата

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите, развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/m² като монотерапия. Проявите 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 1000 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, сравнено с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 54,2%); Анемия (степен 3/4: 10,8%); Тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (нетезка)
Съдови нарушения		Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; 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 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 7,8%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (не тежка)	
Съдови нарушения			Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (тежки 0,4%); Кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 8,1%); Задръжане на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакция в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	Степен 3/4 повишен AST (< 1%); Степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 51,5%); 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 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		Хипотензия (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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 (G3/4: 1,2%)	Реакция на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		Степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); Степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	Степен 3/4 повишен AST (0,5%); Степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

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

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

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

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност беше увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, сравнено с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Следва 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 трастузумаб плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с доцетаксел като монотерапия).

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 63%); Анемия (степен 3/4: 10%)	Тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1%); Намален апетит	Дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	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%); запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%); Алоpecia (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване на 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 75 mg/m² в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на простатата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 32%); Анемия (степен 3/4: 4,9%)	Тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); Фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); Дисгеузия (степен 3/4: 0%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; 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 при адювантна терапия с Доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - сборни данни

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: <0,1%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	Синкоп (степен 3/4: 0%); Невротоксичност (степен 3/4: 0%); Сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	Конюнктивит (степен 3/4: <0,1%)	Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,1%)	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	Флаш (степен 3/4: 0,5%)	Хипотензия (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%); Запек (степен 3/4: 0,5%);	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%);	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (персистираща: <3%); Нарушения на кожата (G3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (G3/4: 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)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Увеличаване на теллото (степен 3/4: 0%); Намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

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

Нарушения на нервната система

Наблюдавана е периферна сензорна невропатия, която продължава по време на периода на проследяване при 10 от 84-те пациенти с периферна сензорна невропатия в края на химиотерапията в клиничното проучване за рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX316).

Сърдечни нарушения

В клиничното проучване TAX316, при 26 пациенти (3,5%) от рамото TAC и при 17 пациенти (2,3%) от рамото FAC се прояви застойна сърдечна недостатъчност. Всички, с изключение на по един пациенти от всяко рамо, са диагностицирани със ЗСН след повече от 30 дни след периода на лечението. Двама пациенти от рамото TAC и 4 пациенти от рамото FAC 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. Един пациент в TAC рамото е починал поради дилатативна кардиомиопатия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В клиничното проучване TAX316 алоpecia персистираща по време на проследяване след края на химиотерапията е наблюдавана при 687 от 744 пациенти от рамото TAC и при 645 от 736 пациенти от рамото FAC.

В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 96 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 TAC пациенти (3,9%) и 16 FAC пациенти (2,2%).

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана алоpecia, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 49 пациенти (9,2%) в TAC рамото и 35 пациенти (6,7%) във FAC рамото. Алоpecia, свързана с изпитваното лекарство, е започнала или се е влошила по време на периода на проследяване при 42 пациенти (7,9%) в TAC рамото и 30 пациенти (5,8%) във FAC рамото.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдавана аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 121 пациентки от 202 пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

При проучването GEICAM 9805 е наблюдавана аменорея, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 18 пациенти (3,4%) в TAC рамото и 5 пациенти (1,0%) във FAC рамото.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В клиничното проучване TAX316 беше наблюдаван периферен оток, който продължава по време на периода на проследяване при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток от рамото ТАС и при 4 пациенти от 23-те пациенти с периферен оток от рамото FАC.

В клиничното проучване GEICAM 9805 персистиращ лимфедем е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти в ТАС рамото и при 1 от 2 пациенти във FАC рамото в края на химиотерапията, и не е отзвучал по време на периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца). Наблюдавана е астенция, персистираща в периода на проследяване (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца), която е продължила при 12 пациенти (2,3%) в ТАС рамото и 4 пациенти (0,8%) във FАC рамото.

Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

В клиничното проучване TAX316 10 години след проследяване беше съобщена остра левкемия при 4 от 744 пациенти от рамото ТАС и при 1 пациент от 736 пациенти от рамото FАC. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 FАC пациенти.

След 10-годишен период на проследяване в проучването GEICAM 9805, остра левкемия е настъпила при един от 532 (0,2%) от пациентите в ТАС рамото. Не са съобщени случаи при пациенти във FАC 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 проучването GEICAM.

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

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

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

Системо-органи 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%)	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 1,0%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (степен 3/4: 19,7%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%).	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); 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 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при аденокарциномна стомаха

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

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

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени и злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0,6%)	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 нарушения		Миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	Аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		Венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 0,6%); Стоматит (степен 3/4: 4,0%); Диария (степен 3/4: 2,9%); Повръщане (степен 3/4: 0,6%)	Запек; Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (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 телло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени и злокачествени и неопределени (включително 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%); Запек (степен 3/4: 0,4%);	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лтаргия (степен 3/4: 4,0%); Теска (степен 3/4: 3,6%); Здържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Пвишено тегло

Постмаркетингов опит

Неоплазми-доброкачествен, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Съобщавани са случаи на остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром, свързани с доцетаксел, когато се прилага в комбинация с други химиотерапевтични продукти и/или лъчетерапия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на имунната система

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

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 кистиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

Нарушения на ухото и лабиринта

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

Сърдечни нарушения

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

Съдови нарушения

Съобщавани се 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

Съобщават се редки случаи на дехидратация вследствие на стомашно-чревни събития, стомашно-чревна перфорация, исхемичен колит, колит и неутропеничен ентероколит. Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепато-билиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет. Задръжането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотензия. Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Има съобщения за случаи на хипонатриемия, главно свързани с дехидратация, повръщане и пневмония.

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 при 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 подтискане 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 продукти, таксани, АТС код: L01CD02.

Механизъм на действие

Доцетаксел е антинеопластичен продукт, 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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

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

Извършен беше окончателен анализ при фактическа медиана на проследяване 96 месеца. Демонстрирана беше значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC, сравнена с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 10 години беше намалена при пациентките получаващи TAC, сравнени с получаващите FAC (съответно 39% спрямо 45%), т.е. абсолютно снижение на риска със 6% (p = 0,0043). Общата преживяемост за 10-годишен период също значително беше повишена при TAC, сравнена 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 беше статистически значима по показателите преживяемост без заболяване (DFS) и обща преживяемост (OS) положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не беше напълно доказано при окончателния анализ.

Като цяло резултатите от проучванията показват положително съотношение на полза/риск за ТАС, сравнени с FAC.

Подгрупите на лекуваните с ТАС пациентки бяха анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

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

Пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия (GEICAM 9805)

Данните от многоцентрово отворено, рандомизирано проучване, подкрепят употребата на доцетаксел за адювантна терапия на пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи да получават химиотерапия.

1 060 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m², приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубин 50 mg/m², последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (521 пациенти във FAC рамото), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1998 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 двете схеми бяха прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. Доцетаксел беше прилаган като инфузия в продължение на 1 час, всички други лекарствени продукти бяха 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 беше 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 беше 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 ТАС рамото, в сравнение с FAC рамото. Лекуваните с ТАС 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 ТАС пациенти са имали намаляване на риска от рецидив с 16,5%, в сравнение с тези, лекувани с FAC (коефициент на риск = 0,84; 95% CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). Данните за DFS не са статистически значими, но все пак са свързани с положителна тенденция в полза на ТАС.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца, общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните с ТАС 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 ТАС пациенти са имали намаляване на риска от смърт с 9%, в сравнение с лекуваните с FAC пациенти (коефициент на риск = 0,91; 95% CI (0,63-1,32). Процентът на преживяемост е 93,7% в ТАС рамото и 91,4% във FAC рамото при 8-годишния период на проследяване, и 91,3% в ТАС рамото и 89% във FAC рамото при 10-годишния период на проследяване.

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

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

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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
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 неоченена 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 (ТАС/FAC) по-малко от 1 показва, че ТАС е свързана с по-дълга преживяемост свободна от заболяване, сравнена с FAC.

Проведен и представен тук по-долу е експлораторен анализ на подгрупите 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)	р-стойност
отговаря на релативните критерии за химиотерапия ^a				
Да	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Не	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

FAC = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

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

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

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчаната дозова схема от 100 mg/m² на всеки 3 седмици бяха проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ продукт или антрациклин.

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

При пациентките неповлияли се от антрациклин, доцетаксел беше 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, беше установено че профилът на безопасност на доцетаксел отговаря на профила на безопасност наблюдаван при проучванията фаза II (вж. точка 4.8).

Проведно беше отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са били рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m², като инфузия в

продължение на 1 час или паклитаксел 175 mg/m², като инфузия в продължение на 3 часа. И двете схеми бяха 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 бяха наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%), сравнени с паклитаксел (23,0%).

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

Едно обширно рандомизирано проучване фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест беше 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 бяха прилагани в ден 1 на всеки 3 седмици.

- Времето до прогресия (ВДП) беше значително по-дълго при рамо АТ, сравнено с рамо АС, $p = 0,0138$. Медианата на ВДП беше 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 (ОСП) беше значително по-висока при рамо АТ, сравнена с рамо АС, $p = 0,009$. ОСП 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 проучване, 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%), сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%), сравнена с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт беше 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 беше сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб беше проучен с оглед лечение на пациентки с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациентки бяха рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m²) с или без трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб бяха ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно проучване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки бяха изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките имаха ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки имаха ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефективност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастуцумаб 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.

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

² Изчислена медиана на преживяемост

Доцетаксел в комбинация с капецитабин

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия

По време на проучване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост бяха значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m² сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост беше също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана беше по-малка употреба на опиевидни 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, сравнена с тези на НПГ. Общата степен на повлияване беше 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора беше 26,1 седмици.

Доцетаксел в комбинация с платинови продукти при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на проучване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (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, бяха рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час, незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в

продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, 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) 1-годишна преживяемост (%) 2-годишна преживяемост (%)	11,3 46 21	10,1 41 14	Коефициент на риск: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]* Терапевтична разлика: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0] Терапевтична разлика: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Медиана на времето до прогресия (седмици):	22,0	23,0	Коефициент на риск: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Обща степен на повлияване (%):	31,6	24,5	Терапевтична разлика: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми за рак на белия дроб и промени в статуса по скалата на Karnofsky. Резултатите получени за тези крайни точки бяха 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, сравнени с референтната терапевтичната комбинация VCis.

Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата бяха оценени в хода на рандомизирано многоцентрово проучване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS $\geq$ 60 бяха рандомизирани в следните терапевтични групи:

- Доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
 - Доцетаксел 30 mg/m² приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
 - Митоксантрон 12 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Всичките 3 схеми бяха приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите, получаващи доцетаксел на всеки три седмици демонстрираха значително по-дълга обща преживяемост, сравнена с тези лекувани с митоксантрон. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не беше значимо, 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	36,4	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
p-стойност □ *	0,1112	0,5853	--

†Стратифициран тест за логаритмично подреждане

*Доверителна вероятност = 0,0175

**PSA: Простата-специфичен антиген

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

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

Аденокарцином на стомаха

Проведено беше многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен аденокарцином на стомаха, включително аденокарцином на гастрорезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 бяха лекувани или с доцетаксел (D) (75 mg/m² на ден 1) в комбинация с цисплатин (C) (75 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m² дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m² на ден 1) и 5-флуороурацил (1000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл беше 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент беше 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка беше времето до прогресия (TTP). Намалването на риска от прогресия беше 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също беше значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти с аденокарцином на стомаха

Крайна точка	TCF n = 221	CF n = 224
Медиана на TTP (месеци)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Коефициент на риск:	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*p-стойност	0,0004	

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

*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

Като цяло, резултатите за качество на живот (QoL) и клинична полза, системно показват подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имаха 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 ($p = 0,0088$), сравнение с пациентите, лекувани с CF.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, бяха рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m² последван от цисплатин (P) 75 mg/m², последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m² на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m² последван от 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 5 дни. Тази схема беше прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не беше прогресирало са получили лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия беше 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 бяха препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или негов еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), беше 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 беше значително по-висока в полза на TPF рамото, сравнена 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-стойност	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)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-стойност	0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-стойност	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/- лъчетерапия] % (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-стойност	0,0457	

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

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

** Логаритмично трансформиран ренков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

Пациентите лекувани с TPF показаха 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 подскарлите, за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, беше значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF. Медианата на времето до първо влошаване по СЗО беше значително по-дълга в рамото на TPF, сравнено с PF. Скорът на интензитета на болката се подобряваше по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

• Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) бяха оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, бяха 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 отнасяше само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел получаваха доцетаксел (T) 75 mg/m² като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не беше прогресирало трябваше, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получаваха цисплатин (P) 100 mg/m² като интравенозна инфузия в продължение на 30-минути до 3-часа през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m² на ден за 5 дни. Циклите бяха повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябваше, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена получаваха 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 беше прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като интравенозна инфузия в продължение на 1 час максимум до 7 дози. Лъчетерапията беше 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), беше значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков, тест, $p = 0,0058$) при доцетаксел-съдържащата схема, сравнено с PF (медиана на OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност, сравнена с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това беше също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56–0,90; логаритмично трансформиран ренков, тест, $p = 0,004$. Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

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

*некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA - неприложимо

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m² по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α , β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 h. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

Разпределение

След прилагане на доза от 100 mg/m² като инфузия в продължение на 1 час, е установена средна максимална концентрация в плазмата от 3,7 $\mu\text{g/ml}$ със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Средните стойности за общия клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние бяха съответно 21 l/h/m² и 113 l. Интериндивидуалните вариации в общия клирънс от организма бяха приблизително 50%. Доцетаксел се свързва с плазмените протеини над 95%.

Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с ¹⁴C доцетаксел. Доцетаксел се елиминира чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и фекалиите е съответно около 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 показващи леко до умерено увреждане на функцията на черния дроб (ALT, AST $\geq$ 1,5 пъти ГН свързано с алкална фосфатаза $\geq$ 2,5 пъти ГН), общият клирънс беше намален средно с 27% (вижте точка 4.2).

Задръжане на течности

Клирънсът на доцетаксел не беше променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като няма данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

Комбинирана терапия

Доксорубицин

Когато се използват в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и концентрациите на доксорубицинол в плазмата (метаболит на доксорубицин).

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не беше повлияна 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 фармакокинетиката на значимия метаболит на капецитабин-5'-DFUR.

Цисплатин

Клирънсът на доцетаксел в комбинирана терапия с цисплатин беше 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 беше наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е мутагенен при *in vitro* микронуклеарен тест и тест за хромозомни аберации върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Той, обаче, не предизвиква мутагенност при теста на Ames или при 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

Етанол безводен

Полисорбат 80.

Лимонена киселина (за корекция на рН-стойността)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

12 месеца

След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да се използва незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка, разреждането трябва да се извърши при контролирани и асептични условия и лекарственият продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в към сак за инфузия, който не е от PVC, доцетаксел е инфузионен разтвор е стабилен в продължение на 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Той трябва да се използва в рамките на 6 часа (включващи интравенозната инфузия от 1 час)

Освен това физичната и химична стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор приготвен според препоръките доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато той се съхранява от 2°C до 8°C.

Инфузионният разтвор на доцетаксел е преситен, поради което може да кристализира след известно време. Ако се образуват кристали, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли..

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

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

За условията на съхранение на разределеният лекарствен продукт, вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 15 ml, от прозрачно стъкло Тип I с бромбутилова гумена запушалка, с алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 10 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от 1 или 5 флакона.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Docetaxel Mylan е антинеопластичен продукт и както при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на Docetaxel Mylan. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун.

Ако концентратът или инфузионен разтвор на Docetaxel Mylan влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозното приложение

Приготвяне на инфузионният разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон.

Според нужната за пациента доза в милиграми, изтеглете асептично съответния обем от концентрата за инфузионен разтвор съдържащ 20 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с помощта на градуирани спринцовки с игли G 21. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 7 ml от концентрата за инфузионен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте необходимия обем от концентрата за инфузионен разтвор в инфузионен сак или бутилка от 250 ml, съдържаща или 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.

Сакът с инфузионния разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа, включващи и едночасовата инфузия на пациента, при температура под 25°C и при нормална осветеност.

Както при всички парентерални продукти, Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор или разреден инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/005 - 1 vials
EU/1/11/748/006 - 5 vials

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

Дата на първо разрешаване: 31 януари, 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69800 Saint Priest
Франция

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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 20 mg/1ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаскел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml концентрат съдържа 20 mg доцетаскел, безводен (docetaxel anhydrous).
Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 20 mg доцетаскел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор.
1 флакон от 1 ml
5 флакона от 1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Готов за добавяне към инфузионен разтвор
Изтеглете от флакона необходимото количество от концентрата на доцетаскел (20 mg/ml) и го добавете директно в инфузионния разтвор.
Флакон за еднократна употреба.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ 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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

За срока на годност на разреденото лекарство прочетете листовката.

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**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

12. НОМЕР НА РЕЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/001 - 1 vial
EU/1/11/748/002 - 5 vials

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БЛАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ФЛАКОНИТЕ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 20 mg/1ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаскел
Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор.
доцетаскел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml концентрат съдържа 20 mg доцетаскел безводен (docetaxel anhydrous).
Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаскел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор.
1 флакон от 4 ml
5 флакона от 4 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Готов за добавяне към инфузионен разтвор
Изтеглете от флакона необходимото количество от концентрата на доцетаскел (20 mg/ml) и го добавете директно в инфузионния разтвор.
Флакон за еднократна употреба.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ 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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

За срока на годност на разреденото лекарство прочетете листовката.

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**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

12. НОМЕР НА РЕЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/003 - 1 vial
EU/1/11/748/004 - 5 vials

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БЛАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ФЛАКОНИТЕ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаскел
Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР <, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/4 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml концентрат за инфузионен разтвор.
доцетаскел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел безводен (docetaxel anhydrous).
Един флакон от 10 ml концентрат съдържа 200 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор.
1 флакон от 10 ml
5 флакона от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Готов за добавяне към инфузионен разтвор
Изтеглете от флакона необходимото количество от концентрата на доцетаксел (20 mg/ml) и го добавете директно в инфузионния разтвор.
Флакон за еднократна употреба.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ 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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

За срока на годност на разреденото лекарство прочетете листовката.

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**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

12. НОМЕР НА РЕЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/748/005 - 1 vial
EU/1/11/748/006 - 5 vials

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БЛАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ФЛАКОНИТЕ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml концентрат за инфузионен разтвор.
доцетаскел
Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за потребителя

Docetaxel Mylan 20 mg/1ml концентрат за инфузионен разтвор Доцетаксел (Docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате 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 или болничния фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Docetaxel Mylan 20 mg/1ml и за какво се използва
2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 20 mg/1ml
3. Как да приемате Docetaxel Mylan 20 mg/1ml
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Docetaxel Mylan 20 mg/1ml
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Docetaxel Mylan 20 mg/1ml и за какво се използва

Доцетаксел е вещество извличано от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

Docetaxel Mylan 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 може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без ангажираност на лимфни възли, доцетаксел може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, доцетаксел може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, доцетаксел се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен рак на стомаха, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 20 mg/1ml

Не трябва да Ви се прилага Docetaxel Mylan

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docetaxel Mylan
- ако броя на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко заболяване на черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с Docetaxel Mylan ще Ви се назначи изследване на кръвта, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна функция на черния дроб, за да

получите Docetaxel Mylan. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това треска или инфекции.

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.

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 дексаметазон, един ден преди приложението на Docetaxel Mylan и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на Docetaxel Mylan, 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.

Docetaxel Mylan съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или нарушение на черния дроб. Вижте също точка „Docetaxel Mylan съдържа етанол” по-долу.

Други лекарства и Docetaxel Mylan

Моля информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт ако вземате или наскоро сте вземали никакви други лекарства, включително и такива които сте си закупили от аптеката без рецепта. Това е така, защото Docetaxel Mylan 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 всяко лекарство.

Docetaxel Mylan НЕ трябва да се прилага ако сте бременна, освен ако не е изрично предписан от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като Docetaxel Mylan може да увреди Вашето неродено бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Docetaxel Mylan.

Ако сте мъж, подложен на лечение с Docetaxel Mylan се препоръчва да не създавате деца по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Docetaxel Mylan съдържа етанол

Това лекарство съдържа 50 обемни% етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g на флакон, което се равнява на 10 ml бира или 4 ml вино на флакон. Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи, като пациенти със заболяване на черния дроб или епилепсия.
Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефектите на други лекарства.
Количеството алкохол в това лекарство може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan 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

Docetaxel Mylan ще Ви бъде приложен чрез инфузия в една от вените Ви. Инфузията ще продължи приблизително един час, през който Вие ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено Вие трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици. Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от резултатите от изследванията на кръвта Ви, общо Ви състояние и отговора Ви към Docetaxel Mylan. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай, че получите диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, треска и го информирайте за резултатите от изследвания на кръвта Ви. Подобна информация ще му позволи да прецени 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, и това 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 Docetaxel Mylan приложен самостоятелно са: намаляване на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и умореност.

Тежестта на нежеланите реакции на Docetaxel Mylan може да бъде увеличена, когато Docetaxel Mylan 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
- треска или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Може да се появят по-тежки реакции.

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 Docetaxel Mylan може 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
- треска: ако това се случи, веднага информирайте 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 неправилен лимфатичен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устата
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- загуба на коса (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възстановява)
- 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, лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това може да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция от гъбички в устата (кандидоза на устата)
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени стойности на чернодробните ензими (оттук и необходимостта от редовни изследвания на кръва).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- възпаление на дебелото черво, тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

С неизвестна честота:

- 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 (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

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 Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

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

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разреждането трябва да се извършва при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак, който не трябва да е от PVC. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишава 6 часа при температура под 25°C, включително времето на инфузия от 1 час.

Физичната и химична 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 при температура от 2°C до 8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не ползвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Активната съставка е доцетаксел. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел (безводен).

Един флакон съдържа 20 mg доцетаксел.

Другите съставки са полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина.

Как изглежда Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml и какво съдържа опаковката

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор е бледо жълт до жълто-кафяв на цвят разтвор.

Концентратът се доставя във флакон от прозрачно стъкло с гумена запушалка и пластмасово отчупващо се капаче.

Всеки флакон съдържа 1 ml концентрат.

Всяка опаковка съдържа 1 или 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Хърватска

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ирланд

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCETAXEL MYLAN КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете изцяло упътването за начина на работа преди приготвянето на Docetaxel Mylan инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа:

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

Ако Docetaxel Mylan концентрат или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение:

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте други лекарствени продукти, съдържащи доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор, които се състои само от 1 флакон).

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка.

В Docetaxel Mylan концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрацията на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- 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 в периода на използване са отговорност на потребителя.
- Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително интравенозната инфузия в продължение на 1 час). Освен това физичната и химична 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 до 8°C.
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 унищожи.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се унищожат

Изхвърляне:

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат унищожени 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 потребителя

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор Доцетаксел (Docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате 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, или болничния фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml и за какво се използва
2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Как да приемате Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как да съхранявате Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml и за какво се използва

Доцетаксел е вещество извличано от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

Docetaxel Mylan 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 може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без ангажираност на лимфни възли, доцетаксел може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, доцетаксел може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, доцетаксел се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен рак на стомаха, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Не трябва да Ви се прилага Docetaxel Mylan

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docetaxel Mylan
- ако броя на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко заболяване на черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с Docetaxel Mylan ще Ви се назначи изследване на кръвта, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна функция на черния дроб, за да получите Docetaxel Mylan. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това треска или инфекции.

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.

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 дексаметазон, един ден преди приложението на Docetaxel Mylan и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на Docetaxel Mylan, 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.

Docetaxel Mylan съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или нарушение на черния дроб. Вижте също точка „Docetaxel Mylan съдържа етанол” по-долу.

Други лекарства и Docetaxel Mylan

Моля информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт ако вземате или наскоро сте вземали някакви други лекарства, включително и такива които сте си закупили от аптеката без рецепта. Това е така, защото Docetaxel Mylan 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 всяко лекарство.

Docetaxel Mylan НЕ трябва да се прилага ако сте бременна, освен ако не е изрично предписан от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като Docetaxel Mylan може да увреди Вашето неродено бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Docetaxel Mylan.

Ако сте мъж, подложен на лечение с Docetaxel Mylan се препоръчва да не създавате деца по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Docetaxel Mylan съдържа етанол

Това лекарство съдържа 50 обемни% етанол (алкохол), т.е. до 1,58 g на флакон, което се равнява

на 40 ml бира или 17 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи, като пациенти със заболяване на черния дроб или епилепсия.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефектите на други лекарства.

Количеството алкохол в това лекарство може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan 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

Docetaxel Mylan ще Ви бъде приложен чрез инфузия в една от вените Ви. Инфузията ще продължи приблизително един час, през който Вие ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено Вие трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от резултатите от изследванията на кръвта Ви, общо Ви състояние и отговора Ви към Docetaxel Mylan. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай, че получите диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, треска и го информирайте за резултатите от изследвания на кръвта Ви. Подобна информация ще му позволи да прецени 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, и това 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 Docetaxel Mylan приложен самостоятелно са: намаляване на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и умореност.

Тежестта на нежеланите реакции на Docetaxel Mylan може да бъде увеличена, когато Docetaxel Mylan н 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
- треска или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Може да се появят по-тежки реакции.

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 Docetaxel Mylan може 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
- треска: ако това се случи, веднага информирайте 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 неправилен лимфатичен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устата
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- загуба на коса (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възстановява)
- 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, лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това може да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите, стъпалата, краката
- умора; или грипоподобни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция от гъбички в устата (кандидоза на устата)
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени стойности на чернодробните ензими (оттук и необходимостта от редовни изследвания на кръва).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- възпаление на дебелото черво, тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

С неизвестна честота:

- 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 (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след "Годен до:" или "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

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

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разреждането трябва да се извършва при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак, който не трябва да е от PVC. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишава 6 часа при температура под 25°C, включително времето на инфузия от 1 час.

Физичната и химичната 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 при температура от 2°C до 8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не ползвате.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа флакона Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Активната съставка е доцетаксел. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел (безводен).

Един флакон съдържа 80 mg доцетаксел.

Другите съставки са полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина.

Как изглежда Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml и какво съдържа опаковката

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор е бледо жълт до жълто-кафяв на цвят разтвор.

Концентратът се доставя във флакон от прозрачно стъкло с гумена запушалка и пластмасово отчупващо се капаче.

Всеки флакон съдържа 4 ml концентрат.

Всяка опаковка съдържа 1 или 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCETAXEL MYLAN КОНЦЕНТРАТ ЗА
ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР**

Важно е да прочетете изцяло упътването за начина на работа преди приготвянето на Docetaxel Mylan инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа:

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

Ако Docetaxel Mylan концентрат или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение:

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте други лекарствени придукти, съдържащи доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор, които се състои само от 1 флакон).

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка.

В Docetaxel Mylan концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрацията на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- 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 в периода на използване са отговорност на потребителя.
- Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително интравенозната инфузия в продължение на 1 час). Освен това физичната и химична 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 до 8°C.
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 унищожи.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се унищожат

Изхвърляне:

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат унищожени 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 потребителя

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml концентрат за инфузионен разтвор Доцетаксел (Docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате 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, или болничния фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml и за какво се използва
2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Как да приемате Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как да съхранявате Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml и за какво се използва

Доцетаксел е вещество извличано от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

Docetaxel Mylan 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 може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастуцумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без ангажираност на лимфни възли, доцетаксел може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, доцетаксел може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, доцетаксел се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен рак на стомаха, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, доцетаксел се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво е необходимо да знаете преди да приемете Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Не трябва да Ви се прилага Docetaxel Mylan

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docetaxel Mylan
- ако броя на белите кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко заболяване на черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко лечение с Docetaxel Mylan ще Ви се назначи изследване на кръвта, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна функция на черния дроб, за да получите Docetaxel Mylan. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това треска или инфекции.

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.

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 дексаметазон, един ден преди приложението на Docetaxel Mylan и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на Docetaxel Mylan, 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.

Docetaxel Mylan съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или нарушение на черния дроб. Вижте също точка „Docetaxel Mylan съдържа етанол” по-долу.

Други лекарства и Docetaxel Mylan

Моля информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт ако вземате или наскоро сте вземали някакви други лекарства, включително и такива които сте си закупили от аптеката без рецепта. Това е така, защото Docetaxel Mylan 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 всяко лекарство.

Docetaxel Mylan НЕ трябва да се прилага ако сте бременна, освен ако не е изрично предписан от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като Docetaxel Mylan може да увреди Вашето неродено бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Docetaxel Mylan.

Ако сте мъж, подложен на лечение с Docetaxel Mylan се препоръчва да не създавате деца по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Docetaxel Mylan съдържа етанол

Това лекарство съдържа 50 обемни% етанол (алкохол), т.е. до 3,95 g на флакон, което се равнява на 100 ml бира или 40 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи, като пациенти със заболяване на черния дроб или епилепсия.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефектите на други лекарства.

Количеството алкохол в това лекарство може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan 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.

Docetaxel Mylan ще Ви бъде приложен чрез инфузия в една от вените Ви. Инфузията ще продължи приблизително един час, през който Вие ще сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено Вие трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от резултатите от изследванията на кръвта Ви, общо Ви състояние и отговора Ви към Docetaxel Mylan. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай, че получите диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, треска и го информирайте за резултатите от изследвания на кръвта Ви. Подобна информация ще му позволи да прецени 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, и това 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 Docetaxel Mylan приложен самостоятелно са: намаляване на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и умореност.

Тежестта на нежеланите реакции на Docetaxel Mylan може да бъде увеличена, когато Docetaxel Mylan 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

- треска или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Може да се появят по-тежки реакции.

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 Docetaxel Mylan може 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
- треска: ако това се случи, веднага информирайте 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 неправилен лимфатичен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устата
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- загуба на коса (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възстановява)
- 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, лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това може да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите, стъпалата, краката
- умора; или грипозни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция от гъбички в устата (кандидоза на устата)
- дехидратация
- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени стойности на чернодробните ензими (оттук и необходимостта от редовни изследвания на кръва).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души а):

- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- възпаление на дебелото черво, тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

С неизвестна честота:

- 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 (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

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

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разреждането трябва да се извършва при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак, който не трябва да е от PVC. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение за периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишава 6 часа при температура под 25°C, включително времето на инфузия от 1 час.

Физичната и химична 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 при температура от 2°C до 8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не ползвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа флакона Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Активната съставка е доцетаксел. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел (безводен).

Един флакон съдържа 200 mg доцетаксел.

Другите съставки са полисорбат 80, етанол безводен и лимонена киселина.

Как изглежда Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор е бледо жълт до жълто-кафяв на цвят разтвор.

Концентратът се доставя във флакон от прозрачно стъкло с гумена запушалка и пластмасово отчупващо се капаче.

Всеки флакон съдържа 10 ml концентрат.

Всека опаковка съдържа 1 или 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tél: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCETAXEL MYLAN КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете изцяло упътването за начина на работа преди приготвянето на Docetaxel Mylan инфузионен разтвор.

Препоръки за безопасна работа:

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

Ако Docetaxel Mylan концентрат или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте мястото незабавно и старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте мястото незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение:

Приготвяне на инфузионния разтвор

НЕ използвайте други лекарствени придукти, съдържащи доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор, които се състои само от 1 флакон).

Docetaxel Mylan концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка.

В Docetaxel Mylan концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрацията на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- 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 в периода на използване са отговорност на потребителя.
- Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително интравенозната инфузия в продължение на 1 час). Освен това физичната и химична 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 до 8°C.
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 унищожи.
- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се унищожат.

Изхвърляне:

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат унищожени 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.