

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Доцетаксел Teva концентрат 20 mg/0,72 ml съдържа доцетаксел (docetaxel).
Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Един флакон с разтворител съдържа 25,1% (т./т.) безводен етанол във вода за инжекции (181 mg безводен етанол).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
Концентратът е бистър, вискозен, жълт до жълтокафяв разтвор.
Разтворителят е безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

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

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

За пациентки с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, адювантната терапия трябва да се ограничи само до пациентки, които са подходящи за химиотерапия съобразно международно приетите критерии за първична терапия на ранен рак на гърдата (вж точка 5.1).

Доцетаксел Teva в комбинация с доксорубин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, които не са получавали цитостатична терапия за това състояние.

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

Доцетаксел Teva 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 метастатичното заболяване.

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

Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

Рак на простатата

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

Доцетаксел Teva в комбинация с андроген-изчерпваща терапия (androgen-deprivation therapy, ADT), със или без преднизон или преднизолон, е показан за лечение на пациенти с метастатичен хормоночувствителен рак на простатата.

Стомашен аденокарцином

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

Рак на главата и шията

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

За рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на стомаха и рак на главата и шията, може да се използва премедикация, състояща се от перорален кортикостероид като дексаметазон 16 mg дневно (напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започне 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания (вж. точка 4.4).

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

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

За намаляване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

Рак на гърдата

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

За лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При първа линия лечение, доцетаксел 75 mg/m^2 се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2).

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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза 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 белодробен рак

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

Рак на простатата

Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

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

Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата

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

Стомашен аденокарцином

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

Рак на главата и шията

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 изпитванията TAX 323 и TAX 324 са получавали антибиотична профилактика.

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
За индукционно лечение на неоперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m^2 за повече от 1 час в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни.

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

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3 часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил 1000 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия от ден 1 до ден 4. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия.

За модифициране на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Корекции на дозата по време на лечението

Общи

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

Адювантна терапия при рак на гърдата

Първичната профилактика трябва да се има предвид при пациентки, които получават адювантна терапия с доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид (TAC режим) за рак на гърдата. При пациентки, които са развили фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали до 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 бъде намалена до 60 mg/m^2 .

При комбинация с цисплатин

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

В комбинация с капецитабин

- За корекция на дозата на капецитабин, вижте кратката характеристика на продукта капецитабин.
- За пациенти, развиващи първи епизод на токсичност от степен 2, който персистира по време на следващия курс терапия с доцетаксел/капецитабин, терапията трябва да бъде отложена до затихване на явленията до степен 0-1 и да бъде започната в 100% от първоначалната доза.
- За пациенти получили втори епизод токсичност от степен 2 или първи епизод на токсичност от степен 3, по което и да е време на терапевтичния цикъл, терапията трябва да се отложи до възстановяване на състоянието до степен 0-1 и да се започне с доцетаксел в доза 55 mg/m^2 .
- При всички последващи епизоди на токсичност или поява на токсичност от степен 4, прекратете терапията с доцетаксел.

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

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

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

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

Токсичност	Адаптиране на дозата
Диария степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%.. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%..
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозите на 5-FU и доцетаксел 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 следващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%..
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички следващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

За адаптиране на дозите на цисплатин и 5-флуороурацил вижте кратките характеристики на съответните продукти.

По време на пилотни изпитвания SCCHN, за пациентите получили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция) е било препоръчана употребата на G-CSF за осигуряване на профилактично покритие (напр. ден 6-15) във всички последващи цикли.

Специални популации пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Доцетаксел Teva за лечение на назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не е установена.

Употребата на Доцетаксел Teva в педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III на слабо диференциран назофарингеален карцином, няма релевантно значение.

Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба на продукта 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% (вижте кратката характеристика на продукта капецитабин).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Доцетаксел не трябва да се използва при пациенти с изходен брой неутрофили $< 1\ 500$ клетки/ mm^3 .

Доцетаксел не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради липса на данни (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана реакция на доцетаксел. Най-ниският брой на неутрофилите се наблюдава средно на 7-я ден, но този интервал може да е по-кратък при пациенти с агресивна предхождаща терапия. За всички пациенти, получаващи доцетаксел, трябва да се провежда често мониториране на пълната кръвна картина. Следващият курс с доцетаксел трябва да се провежда на пациенти, при които броят на неутрофилите е на ниво $\geq 1\ 500$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 в продължение на няколко дни или по-дълго), в хода на лечението с доцетаксел се препоръчва намаляване на дозата в следващите цикли на терапия или употребата на подходящи симптоматични средства (вж. точка 4.2).

При пациенти лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (TCF), фебрилната неутропения и неутропенични инфекции се появяват по-рядко, ако пациентите са получавали профилактично G-CSF. Пациентите лекувани с TCF трябва да получават

профилактично G-CSF, за да се снижи риска от развитие на усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Пациентите, получаващи TCF трябва да бъдат внимателно контролирани (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 строго (вж. точки 4.2 и 4.8).

Стомашно-чревни реакции

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

Реакции на свръхчувствителност

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

Кожни реакции

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

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

Задържане на течности

Пациенти с тежки прояви на задържка на течности като плеврален или перикардиален излив и асцит, трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Респираторни нарушения

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

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

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти лекувани с доцетаксел в доза 100 mg/m^2 като самостоятелен агент, които имат серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например смърт от интоксикация, включително сепсис и гастроинтестинален кръвоизлив, който може да бъде фатален, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, 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 с нива на серумен билирубин $> \text{ГГН}$ и/или ALT и AST $> 3,5$ пъти ГГН, едновременно с нива на серумна алкална фосфатаза > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча намаляване на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания.

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, пилотното клинично изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST $> 1,5$ пъти ГГН 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 чернодробно увреждане лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Нервна система

Развитието на тежка периферна невропатия налага намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Кардиотоксичност

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

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

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

Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел. Пациентите с нарушено зрение трябва незабавно да бъдат подложени на пълен офталмологичен преглед. В случай, че се диагностицира КМЕ, лечението с доцетаксел трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Вторична поява на първични злокачествени заболявания

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

Синдром на туморен разпад

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

Други

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

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

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

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, могат да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

Пациенти с 4+ лимфни възли

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

Старческа възраст

Предупреждения за употреба при адювантно лечение на рак на гърдата

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

Предупреждения за употреба при резистентен на кастрация рак на простатата

При проучване върху рак на простатата (TAX 327) при 333 пациенти, лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, 209 пациенти са били на възраст 65 или повече години и 68 пациенти са били на възраст над 75 години. При пациентите, лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, честотата на свързаните с лечението промени в ноктите е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 и повече години, в сравнение с по-младите пациенти. Честотата на свързаните с лечението фебрилитет, диария, анорексия и периферен едем е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 75 и повече години, в сравнение с тези под 65 години.

Предупреждения за употреба при хормоночувствителен рак на простатата

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

Предупреждения за употреба при стомашен аденокарцином

От 300 (221 пациенти във фаза III част от изпитването и 79 пациенти във фаза II част) пациенти лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил в изпитването 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 пациентите в по-напреднала възраст, в сравнение с по-младите пациенти.

Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.

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

Помощни вещества

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 181 mg алкохол (безводен етанол) във всеки флакон (25.1% (т./т.)).

Доза 100 mg/m² от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, ще доведе до експозиция 23 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта с около 4 mg/100 ml.

За сравнение, при употреба от възрастен на чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта е вероятно да бъде около 50 mg/100 ml.

Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

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

Вреден за хора, страдащи от алкохолизъм.

Трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени и деца.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

В случай на комбинация с СУР3А4 инхибитори, появата на нежелани реакции на доцетаксел може да се увеличи в резултат на намален метаболизъм. Ако едновременната употреба на мощен инхибитор на СУР3А4 (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 СУР3А4 (вж. точка 4.4). При фармакокинетично проучване със 7 пациенти, едновременното приложение на доцетаксел с мощния инхибитор на СУР3А4 кетоконазол води до значително намаление на клирънса на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е изследвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от СУР3А4, а за преднизон е известно, че индуцира СУР3А4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

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

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но не е известно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да бъде прекратено през цялото време на терапията с доцетаксел.

Фертилитет

При неклинични проучвания, доцетаксел е показал 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 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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия.
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин.
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин.
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб.
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин.
- 332 пациенти (TAX 327), 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 на TAX 316 и GEICAM съответно 9805), 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 част от изпитването и 79 пациенти във фаза II част), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 545 пациенти (проучване STAMPEDE), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT.

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4), терминологията на COSTART и 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 некумулятивна; денят медиана на най-ниска стойност е бил $7 \cdot 10^9$, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да се повиши когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

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

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

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

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

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

Нарушения на нервната система

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Наблюдавани са обратими кожни реакции, които по принцип са приемани за леки до умерени. Реакциите се характеризират с обрив, включително локални ерупции главно по стъпалата и дланите (включително тежък синдром ръка-крак), а също и по целите ръце, лицето или гръдния кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите са се появявали в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел.

Не толкова често са били 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 били леки и са включвали хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената.

Задръжката на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече.

Задръжката на течности е кумулативна по честота и тежест (вж. точка 4.4).

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

MedDRA системно-органични класове	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% от случаите)	Инфекция свързана с неутропения степен 4 (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); Анемия (степен 3/4: 8,9%); Фебрилна неутропения	Тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%); Дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония; Хипертония; Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (тежка: 2,7%)		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 5,3%); Диария (степен 3/4: 4%); Гадене (степен 3/4: 4%); Повръщане (степен 3/4: 3%)	Констипация (тежка 0,2%); Коремна болка (тежка 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	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 приложение; Гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта ($\leq 5\%$); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта ($< 4\%$); Степен 3/4 увеличена AST ($< 3\%$); Степен 3/4 увеличена 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 от степен 3/4.

Нарушения на нервната система

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианната кумулативна доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m², а медианното време до възстановяване от задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m²) при пациенти с премедикация, в сравнение с пациенти без

премедикация (медианна кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти обаче е било съобщавано в ранните курсове на лечението.

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

MedDRA системно органични класове	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 (не тежка)
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 (не тежка)
Съдови нарушения		Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция; Кожна реакция (степен 3/4: 0,8%)	Нарушения на ноктите (тежки: 0,8%)
Нарушения на мускуло-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 увеличен билирубин в кръвта (< 2%)

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

MedDRA системно органични класове	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;		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	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			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция; Нарушения на ноктите (тежки: 0,4%); Кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка: 8,1%); Задържане на течности (тежко: 1,2%); болка	Реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 2,5%); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	Степен 3/4 увеличена AST (< 1%); Степен 3/4 увеличена ALT (< 1%)

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и	Инфекция (степен		

MedDRA системо-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
инфекции	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		Хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Констипация	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia; Нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); Кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускуло-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%)	Реакции на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (2,1%); Степен 3/4 увеличена ALT (1,3%)	Степен 3/4 увеличена AST (0,5%); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

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

MedDRA системно-органни класове	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	Парестезия, Главоболие, Дисгеузия, Хипоестезия	
Нарушения на окото	Повишена лакримация, конюнктивит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис, Фаринго-ларингеална болка, Назофарингит, Диспнея, Кашлица, Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Диария, Повръщане, Констипация, Стоматит, Диспепсия, Коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia, Еритема, Обрив, Нарушения на ноктите	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците, Болка в костите, Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения; Периферен оток; Треска; Умора; Възпаление на лигавиците; Болка; Грипоподобно заболяване; Гръдна болка; Студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Повишено тегло	

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

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната системи

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

била повишена при пациенти лекувани с Нерсертин 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

MedDRA системно-органични класове	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%)	Замаяност; Главоболие (степен 3/4: < 1%); Периферна невропатия
Нарушения на окото	Увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринго-ларингеална 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	Болка в горната част на корема; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	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 мускуло-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 увеличен билирубин в кръвта (9%)

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

MedDRA системно-органични класове	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 окото		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (не тежки)	Ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия (степен 3/4: 0,3%); Миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко 0,6%)	

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

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия Фебрилна неутропения (G3-4: 15%)	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (G3-4: 1%)
Нарушения на ендокринната система		Диабет (G3-4: 1%)

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

^a От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с доцетаксел 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) – сборни данни

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 3%); Неутропения (степен 3/4: 59,2%); Тромбоцитопения		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	(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 окото	Конюнктивит (степен 3/4: <0,1%)	Повишена лакримация (степен 3/4: ≤0,1%);	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%);	
Съдови нарушения	Горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	Хипотония (степен 3/4: 0%); Флебит (степен 3/4: 0%)	Лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5,0%); Стоматит (степен 3/4: 6,0%); Повръщане (степен 3/4: 4,2%); Диария (степен 3/4: 3,4%); Запек (степен 3/4: 0,5%)	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia (персистираща:<3%); Нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 0,7%); Артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и	Астения (степен 3/4:		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
ефекти на мястото на приложение	10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Повишено тегло (степен 3/4: 0%) Намалено тегло (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

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

Сърдечни нарушения

При проучването (TAX316, 26 пациенти (3,5%) в ТАС рамото и 17 пациенти (2,3%) във ФАС рамото са имали застойна сърдечна недостатъчност. Всички, с изключение на един пациент от всяко рамо, са диагностицирани със ЗСН повече от 30 дни след периода на лечение. Двама пациенти от ТАС рамото и 4 пациенти от ФАС рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алопеция е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (3,9%) и 16 ФАС пациенти (2,2%).

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

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

При проучването TAx316, аменорея, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията е съобщена при 202 от 744 пациенти в TAC рамото (27,2%) и 125 от 736 пациенти във FAC рамото (17,0%). Аменорея, която продължава в края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 8 години) е наблюдавана при 121 от 744 пациенти в TAC рамото (16,3%) и 86 пациенти във FAC рамото (11,7%).

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При проучването TAx316, периферен оток, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдаван при 119 от 744 пациенти в TAC рамото (16,0%) и 23 от 736 пациенти във FAC рамото (3,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ периферен оток е наблюдаван при 19 пациенти в TAC рамото (2,6%) и 4 пациенти от FAC рамото (0,5%).

При проучването TAx316, лимфедем, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията, е съобщен при 11 от 744 пациенти в TAC рамото (1,5%) и 1 от 736 пациенти във FAC рамото (0,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ лимфедем е наблюдаван при 6 пациенти в TAC рамото (0,8%) и 1 пациент във FAC рамото (0,1%).

При проучването TAx316, астения, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията, се съобщава при 236 от 744 пациенти в TAC рамото (31,7%) и 180 от 736 пациенти във FAC рамото (24,5%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистираща астения е наблюдавана при 29 пациенти в TAC рамото (3,9%) и 16 пациенти във FAC рамото (2,2%).

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

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

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

Остра левкемия / Миелодиспластичен синдром

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

След 10-годишен период на проследяване в проучването GEICAM 9805, остра левкемия е настъпила в 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 изпитването GEICAM.

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

	Без първична профилактика с G-CSF (n = 111) n (%)	С първична профилактика с G-CSF (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 за лечение на стомашен аденокарцином

MedDRA системо-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция; Инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 20,9%); Неутропения (степен 3/4: 83,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4 11,7%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замаяност (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на окото		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%);	Запек (степен 3/4: 1,0%);

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
	Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (степен 3/4: 4.0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Екسفолация 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 стомашен аденокарцином

Нарушения на кръвта и лимфната система

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция са възниквали 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 са възниквали 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 за рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия, последвана от лъчетерапия (TAX 323)

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0.6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (нетезка)	
Нарушения на	Анорексия (степен		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
метаболизма и храненето	3/4: 0,6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замаяност	
Нарушения на окото		Повишена 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		Венозни нарушения (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 подкожните тъкани	Алопеция (степен 3/4: 10,9%)	Обрив със сърбеж; Суша кожа; Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Детаргия (степен 3/4: 3,4%); Треска (степен 3/4: 0,6%); Задържане на течности; Оток		
Изследвания		Повишено телго	

- Индукционна химиотерапия, последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и иинфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,6%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и		Ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
неопределени (включително кисти и полипи)			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 83,5%); Анемия (степен 3/4: 12,4%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); Фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	Замаяност (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на окото		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			Венозни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 13,9%); Стомашит (степен 3/4: 20,7%); Повръщане (степен 3/4: 8,4 %); Диария (степен 3/4: 6,8%); Езофагит/дисфагия/ болка при поглъщане (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 подкожните тъкани	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%) обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 4,0%); Треска (степен 3/4: 3,6%); Задържане на		

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Съобщавани са случаи на потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана вътресъдова коагулация (ДВК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система

Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално. Реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) са съобщавани с доцетаксел при пациенти, които в миналото са получавали реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

Нарушения на нервната система

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

Нарушения на очите

Съобщено е за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарственния продукт и свързани с реакции на свръхчувствителност. Те са били обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са били съобщавани случаи на повишено слъзоотделяне с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълъзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

Нарушения на ухото и лабиринта

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

Сърдечни нарушения

Съобщавани са редки случаи на инфаркт на миокарда. Има съобщения за камерна аритмия, включително камерна тахикардия (с неизвестна честота), понякога с летален изход при пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинирани схеми, включващи доксорубицин, 5-флуороурацил и/или циклофосфамид.

Съдови нарушения

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко се съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна

недостатъчност, понякога фатални. Съобщавани са редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти на съпътстваща лъчетерапия.

Стомашно-чревни нарушения

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

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

Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Случаи на кожен лупус еритематозус, булзни ерупции като еритема мултиформе и тежки кожни нежелани реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщавани при доцетаксел. При доцетаксел са съобщавани подобни на склеродерма промени, обикновено предхождани от периферен лимфедем. Има съобщения за случаи на трайна алопеция (с неизвестна честота).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи е съобщавано за феномен на радиационната памет.

Реакция на паметта на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция на мястото на предишна екстравазация след приложението на доцетаксел на различно място) е наблюдавана на мястото на предишна екстравазация (с неизвестна честота).

Задържането на течности не е била съпътствана от остри епизоди на олигурия или хипотония.

Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Нарушения на мускулно-скелетната система

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02

Механизъм на действие

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

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид като адювантна терапия

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

Данни от многоцентрово, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациентки с операбилен със засягане на лимфните възли рак на гърдата и KPS \geq 80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1 491 пациентки са били рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m² прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m² последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на FAC). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на едночасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките в рамото на TAC са получавали

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 са получавали тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентките получили ТАС и 72% от пациентките, получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

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

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

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

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

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

Пациентки с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли, подходящи за химиотерапия (GEICAM 9805)

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

Извършени са един първичен анализ и един актуализиран анализ. Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали проследяване за повече от 5 години (медиана на времето на проследяване 77 месеца). Актуализираният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали своята 10-годишна (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-висока 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 са подгрупи на ТАС-лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (вж. таблицата по-долу):

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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в групата на ТАС	Преживяемост без заболяване	
		Коефициент на риска*	95% CI
Обща	539	0,68	0,49-0,93

Възрастна категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Възрастна категория 2			
<35 years	42	0,31	0,11-0,89
≥35 years	497	0,73	0,52-1,01
Статус на хормоналните рецептори			
Негативен	195	0,7	0,45-1,1
Позитивен	344	0,62	0,4-0,97
Размер на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологичен стадий			
Стадий 1	64	0,79	0,24-2,6
(включително неоценен стадий)	216	0,77	0,46-1,3
Стадий 2	259	0,59	0,39-0,9
Стадий 3			
Менопаузален статус			
Пременопауза	285	0,64	0,40-1
Постменопауза	254	0,72	0,47-1,12

*коэффициент на риск (TAC/FAC) по-малко от 1 показва, че TAC 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 риска (TAC/FAC)	
Подгрупи	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-стойност
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид

FAC = 5-флуорурацил, доксорубицин и циклофосфамид

CI = интервал на доверителност; ER = естрогени рецептори

PR = прогестеронови рецептори

^a ER/PR-негативни или степен 3 или размер на тумора > 5 cm

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

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчвания дозов режим от 100 mg/m² на всеки 3 седмици, са били проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

При пациентките неповлияли се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравняван с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, $p = 0,38$) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, $p = 0,54$), доцетаксел е повишил степента на повлияване (52% спрямо 37%, $p = 0,01$) и е скъсил 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

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

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано изпитване фаза III за сравняване 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 да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици.

Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25%, $p = 0,10$), доцетаксел е удължил медианата на времето до прогресия (24,6 седмици спрямо 15,6 седмици; $p < 0,01$) и медианата на преживяемост (15,3 месеца спрямо 12,7 месеца; $p = 0,03$).

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

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

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), е било проведено едно обширно рандомизирано проучване фаза III, включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест. И двете схеми са прилагани в ден 1 на всеки 3 седмици.

- Времето до прогресия (ВДП) е било значително по-дълго при рамо АТ в сравнение с рамо АС, $p = 0,0138$. Средното ВДП е било 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) е била значително по-висока при рамо АТ в сравнение с рамо АС, $p = 0,009$. ОСП е била 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) при рамо АТ спрямо 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) при рамо АС.

По време на това изпитване е било установено, че рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%), в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС е показало по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно

намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Смърт вследствие на токсичност е настъпила при 1 пациент в рамо АТ (застойна сърдечна недостатъчност и при 4 пациенти в рамо АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност).

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

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е бил проучен с оглед лечение на пациентки с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациентки са били рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са били ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това пилотно изпитване е бил имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са били изследвани посредством флуоресцентна *in-situ* хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефикасността са обобщени 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)
Медианна продължителност на повлияване (в месеци) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Медианно ТТР (месеци) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Медианна 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 анализи (*intent-to-treat*)

²Изчислена медиана на преживяемост

Доцетаксел в комбинация с капецитабин

Данните от едно мултицентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III, подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитостатичната терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са били рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са били рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е била по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ($p = 0,0126$). Медианната преживяемост е била 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия).

Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на провеждащия проучването) е била 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел

като монотерапия); $p = 0,0058$. Времето до прогресия на заболяването е било 186 дни в рамките с комбинацията доцетаксел + капецитабин ($p < 0,0001$). Медианното време до прогресия е било 186 дни (доцетаксел + капецитабин), в сравнение със 128 дни (при монотерапия с доцетаксел).

Недребноклетъчен белодробен рак

Пациенти предварително лекувани с химиотерапия, с или без лъчетерапия

По време на фаза III клинично изпитване при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са били значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m^2 , в сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост също е била значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%).

Отбелязана е 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/m^2 в сравнение с тези на НПГ.

Общата степен на повлияване е била 6,8% при пациентите, подлежащи на оценка, а средната продължителност на отговора е била 26,1 седмици.

Доцетаксел в комбинация с платина-съдържащи продукти при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия

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

Данните за преживяемост, медианно време 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): Медианна 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]
Медианно време 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 оценената популация пациенти.

Вторичните крайни точки са включвали промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми на белодробен рак и промени в статуса по скалата

на Karnofsky. Резултатите получени за тези крайни точки са били в подкрепа на резултатите получени за първичните крайни точки.

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

Рак на простатата

Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, са били оценени в хода на рандомизирано многоцентрово клинично изпитване фаза III (TAX 327). Общо 1 006 пациенти с KPS \geq 60 са били 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 са били приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

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

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане

*Доверителна вероятност = 0,0175

**PSA: Простатно-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 били наблюдавани статистически разлики между терапевтичните групи по отношение на Общо качество на живот.

Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата

Проучване STAMPEDE

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

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- Стандартно лечение самостоятелно.

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

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

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

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

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

Крайна точка	Доцетаксел + стандартно лечение	Стандартно лечение самостоятелно
Брой пациенти с метастатичен рак на простатата	362	724
Медиана на обща преживяемост (месеци)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Коригиран коефициент на риска		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-стойност ^a		0,005
Преживяемост без неуспех ^b		
Медиана (месеци)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12

Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001
--	--------------------------------

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

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

Проучване CHAARTED

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

- ADT + доцетаксел 75 mg/m² приложен в началото на ADT, прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- ADT самостоятелно

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

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

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

Крайна точка	Доцетаксел+ADT	ADT самостоятелно
Брой пациенти	397	393
Медиана на обща преживяемост (месеци)		
Всички пациенти	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Коригиран коефициент на риска	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-стойност ^a	0,0003	--
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Коригиран коефициент на риска	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-value*	P<0,0001	--
PSA отговор** на 6 месеца– N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-стойност ^a *	<0,0001	--

PSA отговор** на 12 месеца – N(%) p-стойност ^{a*}	110 (27,7) <0,0001	66 (16,8) --
Време до резистентен на кастрация рак на простатата ^б Медиана (месеци) 95% CI Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^{a*}	20,2 (17,2-23,6) 0,61 (0,51-0,72) <0,0001	11,7 (10,8-14,7) -- -- --
Време до клинична прогресия ^в Медиана (месеци) 95% CI Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^{a*}	33,0 (27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) <0,0001	19,8 (17,9-22,8) -- -- --

^a Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.

Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

* p-стойност за дескриптивна цел.

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

^б Време до резистентен на кастрация рак на простатата = времето от рандомизация до PSA прогресия или клинична прогресия (т.е., увеличени симптоми от костни метастази, прогресия според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), или клинично влошаване поради рак според преценката на изследователя), което от двете настъпи първо.

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

Стомашен аденокарцином

Било е проведено многоцентрово, отворено, рандомизирано клинично изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са били 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 (1 000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на терапевтичния курс е бил 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианния брой цикли приложени на пациент е бил 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (ТТР). Намалването на риска от прогресия е било 32,1% и е било свързано със значително по-дълго ТТР (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е била значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел в лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

Крайна точка	ТСФ n = 221	СФ n = 224
Медианно ТТР (месеци) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Медианна 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) *p-стойност	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Обща степен на повлияване (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-стойност	0,0106	
Прогресиращо заболяване като най-добър общ отговор (%)	16,7	25,9

*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са били в полза на ТСФ рамото, в сравнение с СФ рамото.

Осъвременен анализ за преживяемостта проведен с медианно време на проследяване 41,6 месеца, не е показал статистически значима разлика, въпреки че винаги е бил в полза на ТСФ схемата и е показал, че ползата от ТСФ пред СФ се наблюдава ясно между 18-я и 30-я месец от проследяването.

Като цяло, резултатите за качество на живот (QoL) и клинична полза, трайно са показали подобрене в полза на ТСФ рамото. Пациенти лекувани с ТСФ са имали по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника ($p = 0,0121$), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky ($p = 0,0088$), в сравнение с пациентите лекувани с СФ.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), са били оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това изпитване, 358 пациенти с неоперабилен локално напреднал SCCHN и общо състояние по С30 статус 0 или 1, са били рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел са получавали доцетаксел (Т) 75 mg/m² последван от цисплатин (Р) 75 mg/m², последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m² на ден, като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема е била прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла, в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите, чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT) съгласно практиката по места на лечебните заведения за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо са получили цисплатин (Р) 100 mg/m² последван от 5-флуороурацил 1 000 mg/m² (F) на ден, за 5 дни. Тази схема е била прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла, в случай, че е бил наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици,

пациентите, чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT) съгласно практиката по места на лечебните заведения за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е била приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са били препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg, два пъти дневно за 10 дни, започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл или еквивалент. Първичната крайна точка при това изпитване, преживяемост без прогресия (PFS) е била значително по-дълга при TPF рамото в сравнение с PF рамото, $p = 0,0042$ (медиана на PFS: съответно 11,4 спрямо 8,3 месеца) с общо медианно време за проследяване 33,7 месеца. Медианната обща преживяемост също е била значително по-висока в полза на TPF рамото в сравнение с PF рамото (медианна 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 в индукционна терапия на пациентис неоперабилен локално
напреднал SCCHN (ITT анализ)

Крайна точка	Доцетаксел + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Медианно време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медианна преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-value	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в изпитването [химиотерапия +/- лъчетерапия] (%) (95% CI) ***p-стойност	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Медианна продължителност на повлияването към химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (9 % CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Логаритмично трансформиран ранков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

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

Клинично значими параметри

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

- Индукционна химиотерапия, последвана от химиолъчетерапия (TAX324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), са били оценени във фаза III на едно рандомизирано, многоцентрово, отворено изпитване (TAX324). При това изпитване, 501 пациенти с локално напреднал SCCHN и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са били рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Проучваната популация е включвала 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 е отнасяла само за крайните точки на преживяемост и не е касала официално успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел са получавали доцетаксел (T) 75 mg/m^2 като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m^2 като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m^2 на ден, за 4 дни. Циклите са се повтаряли на всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало, е трябвало по протокол (TRF/CRT) да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо са получавали цисплатин (P) 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1000 mg/m^2 на ден, за 5 дни. Циклите са се повтаряли на всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало, е трябвало по протокол (PF/CRT) да получат химиотерапия (CRT).

Пациентите и в двете терапевтични рамена е трябвало да получават 7 седмици CRT, след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е бил прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия, максимум до 7 дози. Лъчетерапия е била прилагана с меговолтова 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 изпитване, общата преживяемост (OS) е била значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков тест, $p = 0,0058$) при доцетаксел-съдържащата схема в сравнение с PF (медианна OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност в сравнение с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с общо медианно време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS е показала 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианната PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това също е било 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 в индукционната терапия на пациенти
с локално напреднал SCCHN (ITT анализ)

Крайна точка	Доцетаксел +Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
Медианна 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	
Медианна PFS (месеци) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Най-добро общо повлияване (CR + PR) на проучваното лечение [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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Елиминиране

При трима пациенти с рак е било проведено изпитване с маркиран с ^{14}C -доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на трет-бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и изпражненията отговаря съответно на 6% и 75% от приложеното радиоактивно вещество. Около 80% от намерената в изпражненията радиоактивност 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 били много близки до тези получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се е променила от възрастта или пола на пациента.

Чернодробно увреждане

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

Задържане на течности

Клирънсът на доцетаксел не се е променил 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 плазмените нива на доксорубицинол (метаболит на доксорубицин). Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосамид не се повлиява от едновременното им приложение.

Капецитабин

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

Цисплатин

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

Цисплатин и 5-флуороурацил

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

Преднизон и дексаметазон

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

Преднизон

Не е бил наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон с концентрат

Полисорбат 80

Етанол, безводен

Флакон с разтворител

Вода за инжекции

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

- 18 месеца
- Предварителен разтвор: доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 8 часа, при съхранение между 2°C и 8°C или на стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Инфузионен разтвор: доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 4 часа на стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C, когато разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена кутия съдържа:

- Един флакон с концентрат и
- Един флакон с разтворител
- Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон
6 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума и отчупващо се капаче.

Този флакон съдържа 0,72 ml 27,73 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем 24,4 mg/0,88 ml). Този обем е бил изчислен по време на фармацевтичното разработване на доцетаксел, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето на предварителния разтвор, поради образуване на пяна, полепване по стените на флакона и “мъртъв обем”. По-големият обем гарантира, че след разреждане с цялото количество разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 ml съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 20 mg/0,72 ml за флакон.

Флакон с разтворител

6 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума и отчупващо се капаче.

Флаконът с разтворител съдържа 1,28 ml вода за инжекции (обем на напълване: 1,71 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат за инфузионен разтвор, гарантира премикс с концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и извърляне

Доцетаксел Teva е антинеопластично лекарство и подобно на други потенциално токсични съединения, при работа с него и приготвянето на разтвор на доцетаксел е необходима предпазливост. Препоръчва се употребата на ръкавици.

Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителният разтвор или инфузионният разтвор влязат в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът, предварителният разтвор или инфузионният разтвор на Доцетаксел Teva влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

a) Приготвяне на предварителния разтвор Доцетаксел Teva (10 mg доцетаксел/ml)

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки Доцетаксел Teva за 5 минути при стайна температура (под 25°C).

С помощта на спринцовка и игла асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Доцетаксел Teva като наклоните флакона надолу.

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Доцетаксел Teva.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка чрез многократни обръщания на флакона в продължение на поне 45 секунди. Не разклащайте.

Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути, поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между 2°C и 8°C или при стайна температура (под 25°C).

б) Приготвяне на инфузионния разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според нужната за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с предварителен разтвор, с помощта на градуирани спринцовки с игли. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 14 ml предварителен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в 250 ml не-PVC инфузионен сак или бутилка, съдържащи 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

Ако е необходима доза по-голяма от 200 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем инфузионен носител, така че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.

Инфузионният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се използва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия със стайна температура (под 25°C) и при нормална осветеност.

Както при всички продукти за парентерално приложение, предварителният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/611/001

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

Дата на първо разрешение: 26 януари 2010
Дата на последно подновяване: 22 май 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Доцетаксел Teva концентрат съдържа 80 mg/2,88 ml доцетаксел (docetaxel).
Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Един флакон с разтворител съдържа 25,1% (т./т.) безводен етанол (723 mg безводен етанол).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
Концентратът е бистър, вискозен, жълт до жълтокафяв разтвор.
Разтворителят е безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата

Доцетаксел Teva 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 се ограничи до пациентки, които са подходящи да получават химиотерапия, съгласно установените международни критерии за първична терапия на ранен рак на гърдата (вж. точка 5.1).

Доцетаксел Teva в комбинация с доксорубицин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, които не са получавали цитостатична терапия за това състояние.

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

Доцетаксел Teva 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 метастатичното заболяване.

Доцетаксел Teva в комбинация с капецитабин е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитостатична химиотерапия. Предшестващата терапия трябва да е включвала антрациклин.

Недребноклетъчен белодробен рак

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

Доцетаксел Teva в комбинация с цисплатин е показан за лечение на пациенти с неоперабилен локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен рак, при пациенти, които не са получавали досега химиотерапия за това състояние.

Рак на простатата

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

Доцетаксел Teva в комбинация с андроген-изчерпваща терапия (androgen-deprivation therapy, ADT), със или без преднизон или преднизолон, е показан за лечение на пациенти с метастатичен хормоночувствителен рак на простатата.

Стомашен аденокарцином

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

Рак на главата и шията

Доцетаксел Teva в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил е показан за индукционна терапия при пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

За рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на стомаха и рак на главата и шията, може да се използва премедикация, състояща се от перорален кортикостероид като дексаметазон 16 mg дневно (напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започне 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания (вж. точка 4.4).

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

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

За намаляване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

Рак на гърдата

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

За лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m^2 като монотерапия. При първа линия лечение, 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. По време на пилотното изпитване, първоначалната инфузия на доцетаксел е била започвана на следващия ден след първата доза трастузумаб. Следващите дози доцетаксел са били прилагани незабавно след приключване на инфузията с трастузумаб, ако предходната доза трастузумаб е била понесена 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 белодробен рак

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

Метастатичен, резистентен на кастрация 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).

Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата

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

Стомашен аденокарцином

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

Рак на главата и шията

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 изпитванията TAX 323 и TAX 324 са получавали антибиотична профилактика.

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)
За индукционно лечение на неоперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m^2 за повече от 1 час в ден първи, последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m^2 дневно като непрекъсната инфузия за пет дни.

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

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е 75 mg/m^2 като 1-часова инфузия в ден 1, последвана от цисплатин 100 mg/m^2 като 30-минутна до 3 часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил $1\,000 \text{ mg/m}^2$ дневно като продължителна инфузия от ден 1 до ден 4. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиолъчетерапия.

За модифициране на дозата на цисплатин и 5-флуороурацил, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Корекции на дозата по време на лечението

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 . При пациенти получили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на лечението с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 на 60 mg/m^2 . Ако пациентът продължи да има същите реакции при доза от 60 mg/m^2 , терапията трябва да бъде преустановена.

Адювантна терапия при рак на гърдата

Първичната профилактика трябва да се има предвид при пациентки, които получават адювантна терапия с доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (TAC режим) за рак на гърдата. При пациентки, които са развили фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали до 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 бъде намалена до 60 mg/m^2 .

При комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил $< 25\,000$ клетки/ mm^3 , или при пациенти с фебрилна неутропения, или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, дозата на доцетаксел в следващите цикли трябва да бъде намалена до 65 mg/m^2 . За корекция на дозата на цисплатин, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

В комбинация с капецитабин

- За корекция на дозата на капецитабин, вижте кратката характеристика на продукта капецитабин.
- За пациенти, развиващи първи епизод на токсичност от степен 2, който персистира по време на следващия курс терапия с доцетаксел/капецитабин, терапията трябва да бъде отложена до затихване на явленията до степен 0-1 и да бъде започната в 100% от първоначалната доза.
- За пациенти получили втори епизод токсичност от степен 2 или първи епизод на токсичност от степен 3, по което и да е време на терапевтичния цикъл, терапията трябва да се отложи до възстановяване на състоянието до степен 0-1 и да се започне с доцетаксел в доза 55 mg/m^2 .
- При всички последващи епизоди на токсичност или поява на токсичност от степен 4, прекратете терапията с доцетаксел.

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

В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

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

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

Токсичност	Адаптиране на дозата
Диария степен 3	Първи епизод: намалете дозата на 5-FU с 20%. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%..
Диария степен 4	Първи епизод: намалете дозите на 5-FU и доцетаксел 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 следващи цикли. Трети епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%..
Стоматит/мукозит степен 4	Първи епизод: спрете само 5-FU във всички следващи цикли. Втори епизод: намалете дозата на доцетаксел с 20%.

За адаптиране на дозите на цисплатин и 5-флуороурацил вижте кратките характеристики на съответните продукти.

По време на пилотни изпитвания SCCFN, за пациентите получили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция) е препоръчана употребата на G-CSF за осигуряване на профилактично покритие (напр ден 6-15) във всички последващи цикли.

Специални популации пациенти

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 (ГН) и алкална фосфатаза над 2,5 пъти ГН, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m² (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите със серумен билирубин > ГН и/или ALT и AST >3,5 пъти ГН заедно с алкална фосфатаза > 6 пъти ГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да бъде прилаган, освен при стриктни показания.

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Доцетаксел Teva за лечение на назофарингеален карцином при деца на възраст от 1 месец до 18 години все още не е установена.

Употребата на Доцетаксел Тева в педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

Хора в старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, няма специални указания за употреба на продукта 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% (вижте кратката характеристика на продукта капецитабин).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Доцетаксел не трябва да се използва при пациенти с изходен брой неутрофили $< 1\ 500$ клетки/ mm^3 .

Доцетаксел не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради липса на данни (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана реакция на доцетаксел. Най-ниският брой на неутрофили се наблюдава средно на 7-я ден, но този интервал може да е по-кратък при пациенти с агресивна предхождаща терапия. За всички пациенти, получаващи доцетаксел, трябва да се провежда често мониториране на пълната кръвна картина. Следващият курс с доцетаксел трябва да се провежда на пациенти, при които броят на неутрофили е на ниво $\geq 1\ 500$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 в продължение на няколко дни или по-дълго), в хода на лечението с доцетаксел се препоръчва намаляване на дозата в следващите цикли на терапия или употребата на подходящи симптоматични средства (вж. точка 4.2).

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

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

Стомашно-чревни реакции

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

Реакции на свръхчувствителност

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

Кожни реакции

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

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

Задръжка на течности

Пациенти с тежки прояви на задръжка на течности като плеврален или перикардиален излив и асцит, трябва да бъдат внимателно мониторираны.

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/m² като самостоятелен агент, които имат серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например смърт от интоксикация, включително сепсис и гастроинтестинален кръвоизлив, който може да бъде фатален, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, препоръчаната доза на доцетаксел при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е 75 mg/m² и ФЧИ трябва да се извършват преди началото на лечението и преди всеки цикъл (вж. точка 4.2).

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Нервна система

Развитието на тежка периферна невропатия налага намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Кардиотоксичност

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

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

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

Препоръчва се оценка на сърдечната функция преди започване на лечението.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел. Пациентите с нарушено зрение трябва незабавно да бъдат подложени на пълен офталмологичен преглед. В случай, че се диагностицира КМЕ, лечението с доцетаксел трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Вторична поява на първични злокачествени заболявания

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

Синдром на туморен разпад

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

Други

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

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

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

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, могат да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

Пациенти с 4+ лимфни възли

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

Старческа възраст

Предупреждения за употреба при адювантно лечение на рак на гърдата

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

Предупреждения за употреба при резистентен на кастрация рак на простатата

При проучване върху рак на простатата (TAX 327) при 333 пациенти лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, 209 пациенти са били на възраст 65 или повече години и 68 пациенти са били на възраст над 75 години. При пациентите лекувани с доцетаксел на всеки 3 седмици, честотата на свързаните с лечението промени в ноктите е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 и повече години, в сравнение с по-младите пациенти. Честотата на свързаните с лечението фебрилитет, диария, анорексия и периферен едем е била $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 75 и повече години, в сравнение с тези под 65 години.

Предупреждения за употреба при хормоночувствителен рак на простатата

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

Предупреждения за употреба при стомашен аденокарцином

От 300 (221 пациенти във фаза III част от изпитването и 79 пациенти във фаза II част) пациенти лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил в изпитване 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 пациентите в по-напреднала възраст в сравнение с по-младите пациенти.

Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години, в сравнение с по-младите пациенти.

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

Помощни вещества

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 723 mg алкохол (безводен етанол) във всеки флакон (25.1% (т./т.)).

Доза 100 mg/m² от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, ще доведе до експозиция 23 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта с около 4 mg/100 ml.

За сравнение, при употреба от възрастен на чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта е вероятно да бъде около 50 mg/100 ml.

Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 1 час, ефектите на алкохола може да са отслабени.

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

Вреден за хора, страдащи от алкохолизъм.

Трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени и деца.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите) цитохром P450-3A като например циклоспорин, кетоконазол и еритромицин. Поради това при лечение на пациенти, получаващи едновременно тези лекарствени продукти, трябва да се проявява повишено внимание, тъй като е налице потенциал за значимо взаимодействие.

В случай на комбинация с CYP3A4 инхибитори, появата на нежелани реакции на доцетаксел може да се увеличи в резултат на намален метаболизъм. Ако едновременната употреба на мощен инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) не може да се избегне, е необходимо внимателно клинично проследяване и може да е подходящо коригиране на дозата на доцетаксел по време на лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.4). При фармакокинетично проучване с 7 пациенти, едновременното приложение на доцетаксел с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол води до значително намаление на клирънса на доцетаксел с 49%.

Фармакокинетиката на доцетаксел в присъствието на преднизон е изследвана при пациенти с метастатичен рак на простатата. Доцетаксел се метаболизира от CYP3A4, а за преднизон е известно, че индуцира CYP3A4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

Доцетаксел се свързва във висока степен с протеините (> 95%). Въпреки че евентуалните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилаган лекарствен продукт не са били 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 са повлияли свързването на доцетаксел с протеините. Освен това, дексаметазон не е повлиял свързването на доцетаксел с протеините. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

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

Кърмене

Доцетаксел е липофилно вещество, но не е известно дали се екскретира в кърмата. Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да бъде прекратено през цялото време на терапията с доцетаксел.

Фертилитет

При неклинични проучвания, доцетаксел е показал 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 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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m² и 75 mg/m² доцетаксел като монотерапия.
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин.
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин.
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб.
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин.
- 332 пациенти (TAX 327), 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 на TAX 316 и GEICAM съответно 9805), 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 част от изпитването и 79 пациенти във фаза II част), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 545 пациенти (проучване STAMPEDE), които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон и ADT.

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

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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медиана на най-ниска стойност е бил $7 \cdot 10^9$, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 е била 7 дни), анемия, алоpecia, гадене, повръщане, стоматит, диария и астения. Тежестта на нежеланите реакции на доцетаксел може да се повиши когато доцетаксел се прилага в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

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

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

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

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

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

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага редуция 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 били обратими кожни реакции, които по принцип са приемани за леки до умерени. Реакциите се характеризират с обрив, включително локални ерупции главно по стъпалата и дланите (включително тежък синдром ръка-крак), а също и по целите ръце, лицето или гръдния кош и често свързани със сърбеж. Обикновено ерупциите са се появявали в рамките на 1 седмица след инфузията на доцетаксел.

Не толкова често са били 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 били леки и са включвали хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената.

Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и може да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече.

Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

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

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония фатални в 1,7% от случаите)	Инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 76,4%); Анемия (степен 3/4: 8,9%); Фебрилна неутропения	Тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%); Дисгеузия (тежка 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония; Хипертония; Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (тежка: 2,7%)		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 5,3%); Диария (степен 3/4: 4%); Гадене (степен 3/4: 4%); Повръщане (степен 3/4: 3%)	Констипация (тежка: 0,2%); Коремна болка (тежка 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	Езофагит (тежък 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	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 приложение; Несвързана със сърцето болка в гръдния кош (силна 0,4%)	
Изследвания		Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); Степен 3/4 увеличена AST (< 3%); Степен 3/4 увеличена 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 от степен 3/4.

Нарушения на нервната система

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: един случай на алопеция, необратима в края на изпитването. 73% от кожните реакции са били обратими в рамките на 21 дни.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианната кумулативна доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m², а медианното време до възстановяване от задържката на течности е било 16,4 седмици (в рамките

от 0 до 42 седмици). Началото на умерена до тежка задръжка е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m²) при пациенти с премедикация, в сравнение с пациенти без премедикация (медианна кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти обаче е било съобщавано в ранните курсове на лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m² монотерапия при
недробноклетъчен белодробен рак

MedDRA системно органи класове	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 (не тежка)
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 (не тежка)
Съдови нарушения		Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 3,3%); Стоматит (степен 3/4: 1,7%); Повръщане (степен 3/4: 0,8%); Диария (степен 3/4: 1,7%)	Запек
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция; Кожна реакция (степен 3/4: 0,8%)	Нарушения на ноктите (тежки: 0,8%)
Нарушения на мускуло-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 увеличен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

MedDRA системно-органи класове	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		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	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			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia; Нарушения на ноктите (тежки: 0,4%); Кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка: 8,1%); Задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	Реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 2,5%); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 2,5%)	Степен 3/4 увеличена AST (< 1%); Степен 3/4 увеличена ALT (< 1%)

Табличен списък на нежеланите реакции на доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин при недребноклетъчен белодробен рак

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
---------------------------------	------------------------------	------------------------	--------------------------

MedDRA системно-органични класове	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		Хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	Констипация	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia; Нарушения на ноктите; (тежки: 0,7%); Кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускуло-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 увеличен билирубин в кръвта (2,1%); Степен 3/4 увеличена ALT (1,3%)	Степен 3/4 увеличена AST (0,5%); Степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

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

MedDRA системо-органични класове	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	Парестезия, Главоболие, Дисгеузия, Хипестезия	
Нарушения на окото	Увеличена лакримация, конюнктивит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис, Фаринго-ларингеална болка, Назофарингит, Диспнея, Кашлица, Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Диария, Повръщане, Констипация, Стоматит, Диспепсия, Коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция, Еритема, Обрив, Нарушения на ноктите	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците, Болка в костите, Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения; Периферен оток; Треска; Умора; Възпаление на лигавиците; Болка; Грипоподобно заболяване; Гръдна болка; студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Повишено тегло	

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

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната системи

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

била повишена при пациенти лекувани с Нерсертин 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

MedDRA системно-органични класове	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%)	Замаяност Главоболие (степен 3/4: < 1%); Периферна невропатия
Нарушения на окото	Повишена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринго-ларингеална 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	Болка в горната част на корема; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	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 мускуло-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 увеличен билирубин в кръвта (9%)

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

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
-----------------------------------	------------------------------	------------------------

MedDRA системно-органни класове	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 окото		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%); Кахшица (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 мускуло-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%)	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)

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

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (G3-4: 12 %) Анемия Фебрилна неутропения (G3-4: 15%)	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (G3-4: 1%)
Нарушения на ендокринната система		Диабет (G3-4: 1%)

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

^a От проучването GETUG AFU15

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с доцетаксел 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) – сборни данни

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 2,4%); Неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,6%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 3%) Неутропения (степен 3/4: 59,2%) Тромбоцитопения		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	(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 окото	Конюнктивит (степен 3/4: <0,1%)	Увеличена лакримация (степен 3/4: <0,1%);	
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,2%);	
Съдови нарушения	Горещи вълни (степен 3/4: 0,5%)	Хипотония (степен 3/4: 0%) Флебит (степен 3/4: 0%);	Лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5,0%); Стоматит (степен 3/4: 6,0%); Повръщане (степен 3/4: 4,2%); Диария (степен 3/4: 3,4%); Запек (степен 3/4: 0,5%)	Коремна болка (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (персистираща: <3%); Нарушения на кожата (степен 3/4: 0,6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 0,7%); Артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и	Астения (степен 3/4:		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
ефекти на мястото на приложение	10,0%); Пирексия (степен 3/4: неприложимо); Периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		Повишено тегло (степен 3/4: 0%); Понижено тегло (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

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

Сърдечни нарушения

При проучването TAX316, 26 пациенти (3,5%) в ТАС рамото и 17 пациенти (2,3%) във ФАС рамото са имали застойна сърдечна недостатъчност. Всички с изключение на един пациент от всяко рамо са диагностицирани със ЗСН повече от 30 дни след периода на лечение. Двама пациенти от ТАС рамото и 4 пациенти от ФАС рамото са починали поради сърдечна недостатъчност.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

В края на периода на проследяване (действителна медиана на времето на проследяване 8 години), персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (3,9%) и 16 ФАС пациенти (2,2%).

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

(медиана на периода на проследяване 10 години и 5 месеца), персистираща алоpecia е наблюдавана при 3 пациенти (0,6%) в ТАС рамото и при 1 пациент (0,2%) във ФАС рамото.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

При проучването ТАХ316, аменорея, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията е съобщена при 202 от 744 пациенти в ТАС рамото (27,2%) и 125 от 736 пациенти във ФАС рамото (17,0%). Аменорея, която продължава в края на периода на проследяване (медиана на периода на проследяване 8 години) е наблюдавана при 121 от 744 пациенти в ТАС рамото (16,3%) и 86 пациенти във ФАС рамото (11,7%).

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При проучването ТАХ316, периферен оток, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията е наблюдаван при 119 от 744 пациенти в ТАС рамото (16,0%) и 23 от 736 пациенти във ФАС рамото (3,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ периферен оток е наблюдаван при 19 пациенти в ТАС рамото (2,6%) и 4 пациенти от ФАС рамото (0,5%).

При проучването ТАХ316, лимфедем, започнал по време на периода на лечение и персистиращ в периода на проследяване след края на химиотерапията, е съобщен при 11 от 744 пациенти в ТАС рамото (1,5%) и 1 от 736 пациенти във ФАС рамото (0,1%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистиращ лимфедем е наблюдаван при 6 пациенти в ТАС рамото (0,8%) и 1 пациент във ФАС рамото (0,1%).

При проучването ТАХ316, астения, започнала по време на периода на лечение и персистираща в периода на проследяване след края на химиотерапията, се съобщава при 236 от 744 пациенти в ТАС рамото (31,7%) и 180 от 736 пациенти във ФАС рамото (24,5%). В края на периода на проследяване (действителна медиана на периода на проследяване 8 години), персистираща астения е наблюдавана при 29 пациенти в ТАС рамото (3,9%) и 16 пациенти във ФАС рамото (2,2%).

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

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

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

Остра левкемия / Миелодеспластичен синдром

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

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

Неутропенични усложнения

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

Неутропенични усложнения при пациенти получавали TAC със или без първична профилактика с G-CSF (GEICAM 9805)

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

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

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция; Инфекция (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия (степен 3/4: 20,9%); Неутропения (степен 3/4: 83,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 8,8%); Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замаяност (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на окото		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0,9%)
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%);	Запек (степен 3/4: 1,0%);

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
	Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (степен 3/4: 4.0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Екسفолация 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 стомашен аденокарцином

Нарушения на кръвта и лимфната система

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция са възниквали 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 са възниквали 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 за рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия, последвана от лъчетерапия (TAX 323)

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 0.6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (нетезка)	
Нарушения на	Анорексия (степен		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
метаболизма и храненето	3/4: 0,6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замаяност	
Нарушения на окото		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		Венозни нарушения (степен 3/4: 0,6%)	
Съдови нарушения		Венозни нарушения (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 поглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (степен 3/4: 10,9%)	Обрив със сърбеж; суха кожа; Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускуло-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		Повишаване на теглото	

- Индукционна химиотерапия, последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и иинфестации	Инфекция (степен 3/4: 3,6%)	Неутропенична инфекция	
Неоплазми,		Ракова болка (степен	

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		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%)	Замаяност (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на окото		Повишена 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			Венозни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 13,9%); Стоматит (степен 3/4: 20,7%); Повръщане (степен 3/4: 8,4 %); Диария (степен 3/4: 6,8%); Езофагит/дисфагия/болка при поглъщане (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 подкожните тъкани	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%) обрив със сърбеж	Суха кожа; Десквамация	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 4,0%); Треска (степен 3/4:		

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	3,6%); Задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Съобщавани са случаи на потискане на костния мозък и други хематологични нежелани реакции. Докладвана е дисеминирана вътресъдова коагулация (ДВК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Нарушения на имунната система

Съобщавани са няколко случая на анафилактичен шок, понякога завършил фатално. Реакции на свръхчувствителност (с неизвестна честота) са съобщавани с доцетаксел при пациенти, които в миналото са получавали реакции на свръхчувствителност към паклитаксел.

Нарушения на нервната система

При приложение на доцетаксел са били наблюдавани редки случаи на конвулсии или преходна загуба на съзнание. Тези реакции понякога са се появявали по време на инфузията на лекарствения продукт.

Нарушения на очите

Съобщено е 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 били обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са били съобщавани случаи на повишено слъзоотделяне с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълзене.

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

Съдови нарушения

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко се съобщава за остър респираторен дистрес синдром и случаи на интерстициална пневмония/пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност, понякога фатални. Съобщавани са редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти на съпътстваща лъчетерапия.

Стомашно-чревни нарушения

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

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

Съобщава се за редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Случаи на кожен лупус еритематозус, булзни ерупции като еритема мултиформе и тежки кожни нежелани реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщавани при доцетаксел. При доцетаксел са съобщавани подобни на склеродерма промени, обикновено предхождани от периферен лимфедем. Има съобщения за случаи на трайна алопеция (с неизвестна честота).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи е съобщавано за феномен на радиационната памет.

Реакция на паметта на мястото на инжектиране (рецидив на кожна реакция на мястото на предишна екстравазация след приложението на доцетаксел на различно място) е наблюдавана на мястото на предишна екстравазация (с неизвестна честота).

Задръжката на течности не е била съпътствана от остри епизоди на олигурия или хипотония.

Докладвани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Нарушения на мускулно-скелетната система

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02

Механизъм на действие

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

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид като адювантна терапия

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

Данни от многоцентрово, открито, рандомизирано изпитване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение при 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 са били рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m² прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m² последван от флуороурацил 500 mg/m² и циклофосфамид 500 mg/m² (рамо на FAC). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на едночасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките в рамото на TAC са получавали

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 са получавали тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентките получили TAC и 72% от пациентките получили FAC. Извършени са два междинни анализа и един окончателен анализ. Първият междинен анализ е бил планиран 3 години след датата, на която включването в проучването е наполовина извършено. Вторият междинен анализ е направен след като са били съобщени общо 400 DFS събития, което е довело до медиана на проследяване 55 месеца. Окончателният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали до визитата на проследяване на 10-тата година (освен ако не са имали DFS събитие или не е било възможно да бъдат проследени преди това). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

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

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

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

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

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

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

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

Извършени са един първичен анализ и един актуализиран анализ. Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали проследяване за повече от 5 години (медиана на времето на проследяване 77 месеца). Актуализираният анализ е извършен, когато всички пациенти са достигнали своята 10-годишна (медиана на времето на проследяване 10 години и 5 месеца) проследяваща визита (освен ако са имали DFS събитие или са били загубени за проследяване по-рано). Преживяемостта без заболяване (DFS) е първичната крайна точка за ефикасност, а общата преживяемост (OS) е вторичната крайна точка за ефикасност.

При медиана на времето на проследяване 77 месеца е доказана значително по-висока преживяемост свободна от прогресия 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 (коefficient 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 (коefficient 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 (коefficient 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 (коefficient 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 са подгрупи на ТАС-лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (вж. таблицата по-долу):

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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в групата на ТАС	Преживяемост без заболяване	
		Коефициент на риска*	95% CI

Обща	539	0,68	0,49-0,93
Върстова категория 1			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
Върстова категория 2			
<35 years	42	0,31	0,11-0,89
≥35 years	497	0,73	0,52-1,01
Статус на хормоналните рецептори			
Негативен	195	0,7	0,45-1,1
Позитивен	344	0,62	0,4-0,97
Размер на тумора			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Хистологичен стадий			
Стадий 1 (включително неоценен стадий)	64	0,79	0,24-2,6
Стадий 2	216	0,77	0,46-1,3
Стадий 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузален статус			
Пременопауза	285	0,64	0,40-1
Постменопауза	254	0,72	0,47-1,12

*коэффициент на риск (TAC/FAC) по-малко от 1 показва, че TAC 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 риска (TAC/FAC) (95% CI)	р-стойност
Подгрупи	(n=539)	(n=521)		
Отговаря на релативните критерии за химиотерапия ^a				
Не	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Да	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

FAC = 5-флуорурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = интервал на доверителност; ER = естрогени рецептори

PR = прогестеронови рецептори

^a ER/PR-негативни или степен 3 или размер на тумора > 5 cm

В изчисленото съотношение на риска е използван Cox пропорционален модел за риска с терапевтична група като фактор.

Доцетаксел като монотерапия

С доцетаксел в препоръчвания дозов режим от 100 mg/m² на всеки 3 седмици, са били проведени две рандомизирани сравнителни изпитвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

При пациентките неповлияли се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравняван с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, $p = 0,38$) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, $p = 0,54$), доцетаксел е повишил степента на повлияване (52% спрямо 37%, $p = 0,01$) и е скъсил 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

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

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

Било е проведено отворено, многоцентрово, рандомизирано изпитване фаза III за сравняване 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 да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m² като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m² като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици.

Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25%, $p = 0,10$), доцетаксел е удължил медианата на времето до прогресия (24,6 седмици спрямо 15,6 седмици; $p < 0,01$) и медианата на преживяемост (15,3 месеца спрямо 12,7 месеца; $p = 0,03$).

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

Доцетаксел в комбинация с доксорубицин

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), е било проведено едно обширно рандомизирано изпитване фаза III, включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест. И двете схеми са прилагани в ден 1-ви на всеки 3 седмици.

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

По време на това изпитване е било установено, че рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%), в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС е показало по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на

тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване $\geq 30\%$ (6,2% спрямо 1,1%). Смърт вследствие на токсичност е настъпила при 1 пациент в рамо АТ (застойна сърдечна недостатъчност и при 4 пациенти в рамо АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност).

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

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб е бил проучен с оглед лечение на пациентки с метастатичен рак на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2, и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. Сто осемдесет и шест пациентки са били рандомизирани да получават доцетаксел (100 mg/m^2) с или без трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са били ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това пилотно изпитване е бил имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са били изследвани посредством флуоресцентна *in-situ* хибридизация (FISH). В това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите от ефикасността са обобщени 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)
Медианна продължителност на повлияване (в месеци) (95% CI)	11.4 (9,2-15,0)	5.1 (4,4-6,2)
Медианно ТТР (месеци) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Медианна преживяемост (месеци) (95% CI)	30,5 ² (26,8-не)	22,1 ² (17,6-28,9)

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

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

²Изчислена медиана на преживяемост

Доцетаксел в комбинация с капецитабин

Данните от едно мултицентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III, подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитостатичната терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са били рандомизирани да получат терапия с доцетаксел (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са били рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел (100 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е била по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ($p = 0,0126$). Медианната преживяемост е била 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия).

Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на провеждащия изпитването) е била 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия); $p = 0,0058$. Времето до прогресия на заболяването е било 186 дни в рамките на комбинацията доцетаксел + капецитабин ($p < 0,0001$). Медианното време до прогресия е било 186 дни (доцетаксел + капецитабин), в сравнение със 128 дни (при монотерапия с доцетаксел).

Недребноклетъчен белодробен рак

Пациенти предварително лекувани с химиотерапия, с или без лъчетерапия

По време на фаза III клинично изпитване при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са били значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m^2 , в сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Едногодишната преживяемост също е била значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%).

Отбелязана е 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/m^2 в сравнение с тези на НПГ. Общата степен на повлияване е била 6,8% при пациентите, подлежащи на оценка, а средната продължителност на отговора е била 26,1 седмици.

Доцетаксел в комбинация с платина-съдържащи продукти при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия

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

Данните за преживяемост, медианно време 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): Медианна 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]
Медианно време 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 оценената популация пациенти.

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

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

Рак на простатата

Метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, са били оценени в хода на рандомизирано многоцентрово клинично изпитване фаза III (TAX 327). Общо 1 006 пациенти с KPS \geq 60 са били 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 са били приложени в комбинация с преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

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

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

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане

*Доверителна вероятност = 0,0175

****PSA: Простатно-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 били наблюдавани статистически разлики между терапевтичните групи по отношение на Общо качество на живот.

Метастатичен, хормоночувствителен рак на простатата
Проучване STAMPEDE

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

- Стандартно лечение + доцетаксел 75 mg/m², прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- Стандартно лечение самостоятелно.

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

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

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

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

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

Крайна точка	Доцетаксел + стандартно лечение	Стандартно лечение самостоятелно
Брой пациенти с метастатичен рак на простатата	362	724
Медиана на обща преживяемост (месеци)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Коригиран коефициент на риска		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-стойност ^a		0,005
Преживяемост без неуспех ^b		
Медиана (месеци)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12

Крайна точка	Доцетаксел + стандартно лечение	Стандартно лечение самостоятелно
Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

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

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

Проучване CHAARTED

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

- ADT + доцетаксел 75 mg/m² приложен в началото на ADT, прилаган на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла
- ADT самостоятелно

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

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

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

Крайна точка	Доцетаксел+ADT	ADT самостоятелно
Брой пациенти	397	393
Медиана на обща преживяемост (месеци)		
Всички пациенти	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Коригиран коефициент на риска	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-стойност ^a	0,0003	--
Преживяемост без прогресия		
Медиана (месеци)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Коригиран коефициент на риска	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-value*	P<0,0001	--

PSA отговор** на 6 месеца – N(%) p-стойност ^{a*}	127 (32,0) <0,0001	77 (19,6) --
PSA отговор** на 12 месеца – N(%) p-стойност ^{a*}	110 (27,7) <0,0001	66 (16,8) --
Време до резистентен на кастрация рак на простатата ^б Медиана (месеци) 95% CI Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^{a*}	20,2 (17,2-23,6) 0,61 (0,51-0,72) <0,0001	11,7 (10,8-14,7) -- -- --
Време до клинична прогресия ^в Медиана (месеци) 95% CI Коригиран коефициент на риска 95% CI p-стойност ^{a*}	33,0 (27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) <0,0001	19,8 (17,9-22,8) -- -- --

^a Променливи за време до събитие: Стратифициран log-rank тест.

Променливи за отговор: Точен тест на Fisher

* p-стойност за дескриптивна цел.

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

^б Време до резистентен на кастрация рак на простатата = времето от рандомизация до PSA прогресия или клинична прогресия (т.е., увеличени симптоми от костни метастази, прогресия според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), или клинично влошаване поради рак според преценката на изследователя), което от двете настъпи първо.

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

Стомашен аденокарцином

Било е проведено многоцентрово, отворено, рандомизирано клинично изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са били 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 (1 000 mg/m² дневно за 5 дни). Времето на терапевтичния цикъл е бил 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианният брой цикли приложени на пациент е бил 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е било 32,1% и е било свързано със значително по-дълго TTP (p = 0,0004) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е била значително по-дълга (p = 0,0201) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени в следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел в лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

Крайна точка	TCF n = 221	CF n = 224
Медианно TTP (месеци) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Коефициент на риск	1,473	

(95% CI)	(1,189-1,825)	
*p-стойност	0,0004	
Медианна 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 били в полза на TCF рамото, в сравнение с CF рамото.

Осъвременен анализ за преживяемостта проведен с медианно време на проследяване 41,6 месеца, не е показал статистически значима разлика, въпреки че винаги е бил в полза на TCF схемата и е показал, 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, трайно са показали подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти лекувани с TCF са имали по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника ($p = 0,0121$), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky ($p = 0,0088$), в сравнение с пациентите лекувани с CF.

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX323)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), са били оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това изпитване, 358 пациенти с неоперабилен локално напреднал SCCHN и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са били рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел са получавали доцетаксел (T) 75 mg/m² последван от цисплатин (P) 75 mg/m², последвани от 5-флуороурацил (F) 750 mg/m² на ден, като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема е била прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла, в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите, чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT) съгласно практиката по места на лечебните заведения за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо са получили цисплатин (P) 100 mg/m² последван от 5-флуороурацил 1 000 mg/m² (F) на ден, за 5 дни. Тази схема е била прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла, в случай, че е бил наблюдаван поне незначителен отговор ($\geq 25\%$ редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите, чието заболяване не е прогресирало, са получили лъчетерапия (RT) съгласно практиката по места на лечебните заведения за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е била приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са били препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия,

преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg, два пъти дневно за 10 дни, започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл или еквивалент. Първичната крайна точка при това изпитване, преживяемост без прогресия (PFS) е била значително по-дълга при TPF рамото в сравнение с PF рамото, $p = 0,0042$ (медиана на PFS: съответно 11,4 спрямо 8,3 месеца) с общо медианно време за проследяване 33,7 месеца. Медианната обща преживяемост също е била значително по-висока в полза на TPF рамото в сравнение с PF рамото (медианна 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 в индукционна терапия на пациенти
с неоперабилен локално напреднал SCCHN (ITT анализ)

Крайна точка	Доцетаксел + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Медианно 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	
Медианна 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-value	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в изпитването [химиотерапия +/- лъчетерапия] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-стойност	0,006	
Медианна продължителност на повлияването към химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (9 % CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-стойност	0,0457	

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

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

**Логаритмично трансформиран ранков тест

*** Chi-square тест

Параметри на качеството на живот

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

Клинично значими параметри

Скалата за оценка на статуса относно подскарите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е бил значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианното време до първо влошаване по СЗО е значително по-дълго в рамото на TRF, в сравнение с PF. Скорът на интезитета на болката се е подобрил по време на лечението в двете групи, показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX324)
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), са били оценени във фаза III на едно рандомизирано, многоцентрово, отворено изпитване (TAX324). При това изпитване, 501 пациенти с локално напреднал SCCHN и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са били рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Проучваната популация е включвала 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 е отнасяла само за крайните точки на преживяемост и не е касала официално успеваемостта за запазване на органите. Пациентите от рамото на доцетаксел са получавали 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) 1 000 mg/m² на ден, за 4 дни. Циклите са се повтаряли на всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало, е трябвало по протокол (TRF/CRT) да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо са получавали цисплатин (P) 100 mg/m² като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m² на ден, за 5 дни. Циклите са се повтаряли на всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало, е трябвало по протокол (PF/CRT) да получат химиотерапия (CRT). Пациентите и в двете терапевтични рамена е трябвало да получават 7 седмици CRT, след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на лъчетерапията е бил прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия, максимум до 7 дози. Лъчетерапия е била прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракционизиране (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 изпитване, общата преживяемост (OS) е била значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков тест, p = 0,0058) при доцетаксел-съдържащата схема в сравнение с PF (медианна OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност в сравнение с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54–0,90) с общо медианно време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS е показала 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианната PFS (35,5 месеца за TRF и 13,1 PF). Това също е било 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 в индукционната терапия на пациенти с локално напреднал SCCHN (ITT анализ)

Крайна точка	Доцетаксел +Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
Медианна обща преживяемост (месеци) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Коефициент на риск (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-стойност	0,0058	
Медианна PFS (месеци) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Коефициент на риск	0,71	

Крайна точка	Доцетаксел +Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
(95% CI) **p-стойност	(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) на проучваното лечение [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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Елиминиране

При трима пациенти с рак е било проведено изпитване с маркиран с ¹⁴C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на трет-бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и изпражненията отговаря съответно на 6% и 75% от приложеното радиоактивно вещество. Около 80% от намерената в изпражненията радиоактивност 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 били много близки до тези получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се е променила от възрастта или пола на пациента.

Чернодробно увреждане

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

Задържане на течности

Клирънсът на доцетаксел не се е променил 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 плазмените нива на доксорубицинол (метаболит на доксорубицин). Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосамид не се повлиява от едновременното им приложение.

Капецитабин

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

Цисплатин

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

Цисплатин и 5-флуороурацил

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

Преднизон и дексаметазон

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

Преднизон

Не е бил наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон с концентрат

Полисорбат 80

Етанол, безводен

Флакон с разтворител:

Вода за инжекции

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

- 18 месеца
- Предварителен разтвор: доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 8 часа, при съхранение между 2°C и 8°C или на стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C когато разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Инфузионен разтвор: доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 4 часа на стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C когато разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена кутия съдържа:

- Един флакон с концентрат и
- Един флакон с разтворител
- Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон
15 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бромобутилова и отчупващо се капаче.

Този флакон съдържа 2,88 ml 27,73 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем 94,4 mg/3,40 ml). Този обем е бил изчислен по време на фармацевтичното разработване на

доцетаксел, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето на предварителния разтвор, поради образуване на пяна, полепване по стените на флакона и “мъртъв обем”. По-големият обем гарантира, че след разреждане с цялото количество разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 80 mg/2,88 ml за флакон.

Флакон с разтворител

15 ml флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума и отчупващо се капаче.

Флаконът с разтворител съдържа 5,12 ml във вода за инжекции (обем на напълване: 6,29 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат за инфузионен разтвор, гарантира премикс с концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Доцетаксел Teva е антинеопластично лекарство и подобно на други потенциално токсични съединения, при работа с него и приготвянето на разтвор на доцетаксел е необходима предпазливост. Препоръчва се употребата на ръкавици.

Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителният разтвор или инфузионният разтвор влязат в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът, предварителният разтвор или инфузионният разтвор на Доцетаксел Teva влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

Подготовка за интравенозно приложение

а) Приготвяне на предварителния разтвор Доцетаксел Teva (10 mg доцетаксел/ml)

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки Доцетаксел Teva за 5 минути при стайна температура (под 25°C).

С помощта на спринцовка и игла асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Доцетаксел Teva като наклоните флакона надолу.

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Доцетаксел Teva.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка чрез многократни обръщания на флакона в продължение на поне 45 секунди. Не разклащайте.

Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути, поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между 2°C и 8°C или при стайна температура (под 25°C).

б) Приготвяне на инфузионния разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според нужната за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с предварителен разтвор, с помощта на градуирани спринцовки с игли. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 14 ml предварителен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в 250 ml не-PVC инфузионен сак или бутилка, съдържащи 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

Ако е необходима доза по-голяма от 200 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем инфузионен носител, така че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.

Инфузионният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се използва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия със стайна температура (под 25°C) и при нормална осветеност.

Както при всички продукти за парентерално приложение, предварителният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/611/002

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

Дата на първо разрешаване: 26 януари 2010

Дата на последно подновяване: 22 май 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem
Нидерландия

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő, Táncsics Mihály út 82
Унгария

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (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 И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Неприложимо

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

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЕДИНСТВО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – 20 mg/0,72 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Доцетаксел Teva концентрат 20 mg/0,72 ml съдържа доцетаксел. Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с концентрат Доцетаксел:
полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката).

Флакон с разтворител:
вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

Всяка кутия съдържа:

- един флакон с 0,72 ml концентрат (20 mg доцетаксел),
- един флакон с 1,28 ml разтворител (вода за инжекции).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

ВНИМАНИЕ: Разреждането на концентрата изисква използването на цялото количество разтворител във флакона. Готовият разтвор трябва допълнително да бъде разреден в разредител за инфузия преди приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО. Да се прилага под контрола на лекар, специалист в употребата на цитостатици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.

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

Флакон за еднократна употреба.
Всяко неизползвано количество да се унищожи съгласно изискванията.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/611/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – КОНЦЕНТРАТ 20 mg/0,72 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел
Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,72 ml (обем: 0,88 ml)

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – РАЗТВОРИТЕЛ ЗА 20 mg/0,72 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

вода за инжекции
1,28 ml (обем: 1,71 ml)

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – 80 mg/2,88 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Доцетаксел Teva концентрат съдържа 80 mg/2,88 ml доцетаксел. Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с концентрат Доцетаксел:
полисорбат 80, безводен етанол (за допълнителна информация вижте листовката).

Флакон с разтворител:
вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

Всяка кутия съдържа:

- един флакон (2,88 ml) с концентрат (80 mg доцетаксел),
- един флакон (5,12 ml) с разтворител (вода за инжекции).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

ВНИМАНИЕ: Разреждането на концентрата изисква използването на цялото количество разтворител във флакона. Готовият разтвор трябва допълнително да бъде разреден в разредител за инфузии преди приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧНО. Да се прилага под контрола на лекар, специалист в употребата на цитостатици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

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

Флакон за еднократна употреба.

Всяко неизползвано количество да се унищожи съгласно изискванията.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/611/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}

SN: {номер}

NN: {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – КОНЦЕНТРАТ 80 mg/2,88 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,88 ml (обем: 3,40 ml)

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – РАЗТВОРИТЕЛ ЗА 80 mg/2,88 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

вода за инжекции
5,12 ml (Обем: 6,29 ml)

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани 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 Доцетаксел Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Доцетаксел Teva
3. Как да използвате Доцетаксел Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Доцетаксел Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Доцетаксел Teva и за какво се използва

Името на това лекарство е Доцетаксел Teva. Доцетаксел е вещество, което се получава от игличките на тиса (тисово дърво).

Доцетаксел принадлежи към групата на противораковите лекарства наречени таксоиди.

Доцетаксел Teva Ви е предписан от Вашият лекар за лечение на рак на гърдата, определен вид рак на белия дроб (недребноклетъчен белодробен рак), рак на простатата, стомашен рак или рак на главата и шията:

- за лечение на напреднал рак на гърдата, Доцетаксел Teva може да се прилага самостоятелно или в комбинация с доксорубицин, или трастузумаб, или капецитабин;
- за лечение на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфните възли, Доцетаксел Teva може да се прилага в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид;
- за лечение на рак на белите дробове, Доцетаксел Teva може да се прилага самостоятелно или в комбинация с цисплатин;
- за лечение на рак на простатата, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон;
- за лечение на метастазирал рак на стомаха, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил;
- за лечение на рак на главата и шията, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Доцетаксел Teva

Не трябва да Ви прилагат Доцетаксел Teva:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Доцетаксел Teva (изброени в точка 6).
- ако броят на белите Ви кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко приложение на Доцетаксел Teva ще Ви бъде провеждан кръвен тест, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и адекватна функция на черния дроб, за да получите Доцетаксел Teva. Ако имате нарушение на белите кръвни клетки, може да имате повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте получавали алергична реакция при лечение с паклитаксел в миналото.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Един ден преди приложението на Доцетаксел Teva, ще бъдете помолен да вземете предварително лекарства, включващи перорален кортикостероид като дексаметазон и да продължите да го приемате поне един или два дни след това, за да се намалят възможните нежелани реакции, които могат да възникнат след вливането на Доцетаксел Teva, главно алергични реакции и задръжка на течности (оток на ръцете, стъпалата, краката или наддаване на тегло).

По време на лечението може да приемате други лекарства за поддържане броя на кръвните клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с Доцетаксел Teva.

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.

- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развие тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с Доцетаксел Teva.

Доцетаксел Teva съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост. Вижте също точка „Доцетаксел Teva съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и Доцетаксел Тева

Моля, съобщете на Вашия лекар или болничен фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото Доцетаксел Тева или другото лекарство може да не действат както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Доцетаксел Тева **НЕ** трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като Доцетаксел Тева може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението забременеете, незабавно информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Доцетаксел Тева.

Ако сте мъж, подложен на лечение с Доцетаксел Тева, 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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

Доцетаксел Тева съдържа етанол (алкохол)

Този лекарствен продукт съдържа 181 mg алкохол (безводен етанол) във всеки флакон (25.1% (т./т.). Количеството в един флакон от това лекарство е еквивалентно на 4,6 ml бира или 1,9 ml вино.

Малко вероятно е количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни и юноши, като ефектите му при деца е малко вероятно да бъдат забележани. Възможно е да има ефекти при по-малки деца, например сънливост.

Алкохолът в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт ако приемате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да има ефекти върху централната нервна система (част от нервната система, която включва мозъка и гръбначния стълб).

3. Как да използвате Доцетаксел Тева

Доцетаксел Teva ще Ви бъде прилаган от медицински специалист.

Обичайна дозировка:

Дозата се определя в зависимост от Вашето телесно тегло и общо състояние. Вашият лекар ще изчисли Вашата телесна повърхност в квадратни метри (m²) и ще определи дозата, която трябва да получите.

Метод и път на въвеждане

Доцетаксел Teva ще Ви бъде прилаган посредством вливане в една от вените (интравенозно приложение). Вливането ще продължи приблизително един час, по време на който Вие трябва да сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено ще получавате вливането веднъж на всеки три седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на приложение в зависимост от резултатите от изследването на кръвта, общото Ви състояние и повлияването Ви от Доцетаксел Teva. Особено важно е да информирате Вашия лекар и да му покажете резултатите от изследванията на кръвта, ако получите диария, възпаление на устата, усещане за парене и изтръпване на крайниците, повишена температура. Тази информация ще му позволи да прецени дали е необходимо намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от Вашето лечение.

Най-често съобщаваните нежелани реакции с Доцетаксел Teva прилаган самостоятелно са: намаляване броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, възпадение в устата, диария и лесна уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на Доцетаксел Teva може да се влоши когато Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарства.

По време на инфузията в болница могат да се появят следните алергични реакции (**може да засегнат повече от 1 на 10 човека**):

- зачервяване, кожни реакции, сърбеж;
- стягане в гърдите, затруднено дишане;
- повишена температура или студени тръпки;
- болка в гърба;
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят и по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може също да получите алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Болничният персонал ще контролира Вашето състояние по време на лечението. Информирайте ги незабавно, ако забележите някои от тези реакции.

Между отделните вливания на Доцетаксел Teva, могат да възникнат следните нежелани ефекти, като честотата им може да варира в зависимост от комбинацията на лекарствата, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- инфекции, намален брой на червените (анемия) или белите кръвни клетки (които са важни за борбата с инфекциите) и кръвните плочки;
- повишена температура: ако развиете висока температура, незабавно уведомете Вашия лекар;
- алергични реакции, както са описани по-горе;
- загуба на апетит (анорексия);
- безсъние;
- усещане за изтръпване и боцкане или болка в ставите или мускулите;
- главоболие;
- променено усещане за вкус;
- възпаление на очите или повишено сълзоотделяне;
- подуване вследствие на нарушен лимфен дренаж;
- задух;
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа, кашлица;
- кръвоизлив от носа;
- възпаление на устата;
- стомашно разстройство, включващо гадене, повръщане и диария, запек;
- коремна болка;
- нарушено храносмилане;
- косопад: в повечето случаи нормалният растеж на косата се възстановява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад.
- зачервяване и оток на дланите на ръцете или само на стъпалата, което може да доведе до излющване на кожата (освен това, може да се наблюдава и по ръцете, лицето или тялото);
- промяна в оцветяването на ноктите;
- болка в мускулите, в гърба или костите;
- промяна или липса на менструация;
- оток на ръцете, ходилата, крайниците;
- уморяемост или грипоподобен синдром;
- повишаване или намаляване на телесното тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- орална кандидоза;
- обезводняване;
- замаяност;
- нарушение на слуха;
- понижаване на кръвното налягане, неравномерен или ускорен сърдечен ритъм;
- сърдечна недостатъчност;
- езофагит;
- сухота в устата;
- затруднено или болезнено преглъщане;
- кръвоизлив;
- повишаване на чернодробните ензими (поради което се налага извършването на редовни чернодробни тестове);
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет);
- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- припадъци;
- кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или оток на мястото на инжектиране;

- поява на съсиреци;
- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия);
- пневмония (инфекция на белите дробове);
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух).
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс).
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- реакции на мястото на инжектиране, където е имало предишна реакция.
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите).
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций, и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Доцетаксел Тева

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C

Да не се замразява.

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

Предварителният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му. Въпреки това, физичната и химичната стабилност на предварителния разтвор са доказани в продължение на 8 часа, когато се съхранява при температура между 2°C и 8°C или на стайна температура (под 25°C).

Инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на 4 часа при стайна температура (под 25°C).

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Доцетаксел Teva концентрат във флакони:

- Активното вещество е доцетаксел. Всеки флакон Доцетаксел Teva концентрат съдържа 20 mg/0,72 ml доцетаксел. Всеки ml концентрат съдържа 27,73 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80 и 25,1% (т/т) безводен етанол (вижте точка 2).

Какво съдържа флаконът с разтворител:

вода за инжекции.

Как изглежда Доцетаксел Teva и какво съдържа опаковката

Доцетаксел Teva концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Всяка кутия съдържа:

- един прозрачен стъклен флакон от 6 ml с отчупваща се капачка, съдържащ 0,72 ml концентрат и
- един прозрачен стъклен флакон от 6 ml с отчупваща се капачка, съдържащ 1,28 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител:

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő,
Унгария

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ TEVA 20 mg/0,72 ml КОНЦЕНТРАТ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване, преди приготвянето на Teva предДоцетакселварителен разтвор или Доцетаксел Teva инфузионен разтвор

1. СЪСТАВ

Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор, съдържащ 27,73 mg/ml доцетаксел в полисорбат 80. Разтворителят за Доцетаксел Teva е вода за инжекции.

2. ОПАКОВКА

Доцетаксел Teva се предлага в едnodозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон Доцетаксел Teva (20 mg/0,72 ml) и съответен флакон разтворител за Доцетаксел Teva в блистерна опаковка.

Флаконите Доцетаксел Teva не трябва да се съхраняват над 25°C и трябва да се предпазват от светлина.

Доцетаксел Teva не трябва да се използва след изтичане срока на годност, указан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

2.1. Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml флакон

- Флаконът Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml е 6 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова запушалка и отчупваща се капачка.
- Флаконът Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml съдържа разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 в концентрация 27,73 mg/ml.
- Всеки флакон съдържа 20 mg/0,72 ml от 27,73 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване: 24,4 mg/0,88 ml). Този обем е установен по време на разработването на доцетаксел, за да компенсира загубата на течност при приготвянето на предварителния разтвор (вж. точка 4) поради разпенване, полепване по стените на флакона и “мъртвия обем”. Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложенния разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, което е в съответствие с указаното на етикета количество от 20 mg/0,72 ml на флакон.

2.2. Разтворител за Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml флакон:

- Разтворителят за Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml флакон е 6 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова гумена запушалка и отчупваща се капачка.
- Разтворителят за Доцетаксел Teva е вода за инжекции.
- Всеки флакон разтворител съдържа 1,28 ml вода за инжекции (обем на напълване: 1,71 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона разтворител към флакона Доцетаксел Teva 20 mg/0,72 ml концентрат за инфузионен разтвор осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

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

Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителен разтвор или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителен разтвор или инфузионен разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

4.1 Подготовка на предварителния разтвор на Доцетаксел Teva (10 mg доцетаксел/ml)

- 4.1.1 Ако флаконът се съхранява в хладилник, оставете необходимото количество кутии Доцетаксел Teva на стайна температура (под 25°C) за 5 минути.
- 4.1.2 С помощта на спринцовка и игла, асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Доцетаксел Teva като наклоните флакона надолу.
- 4.1.3 Инжектирайте цялото съдържание на спринцовката в съответния флакон Доцетаксел Teva.
- 4.1.4 Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка, чрез многократни обръщания в продължение на поне 45 секунди. Не разбърквайте.
- 4.1.5 Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути, поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между + 2°C и + 8°C или при стайна температура (под 25°C).

4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

- 4.2.1 За получаване на нужната доза за даден пациент, може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според необходимата за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, от съответния брой флакони с предварителен разтвор с помощта на градуирани спринцовки с игли. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 14 ml предварителен разтвор на доцетаксел.
- 4.2.2 Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в не PVC инфузионен сак или бутилка, съдържащи 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. Ако е необходима доза по-голяма от 200 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем инфузионен носител, така че да не се надвишава концентрацията от 0,74 mg/ml доцетаксел.
- 4.2.3 Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.
- 4.2.4 Инфузионният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се използва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия, със стайна температура (под 25°C) и при нормална осветеност.
- 4.2.5 Както при всички парентерални продукти, предварителният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

5. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор доцетаксел (docetaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Доцетаксел Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Доцетаксел Teva
3. Как да използвате Доцетаксел Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Доцетаксел Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Доцетаксел Teva и за какво се използва

Името на това лекарство е Доцетаксел Teva. Доцетаксел е вещество, което се получава от игличките на тиса (тисово дърво).

Доцетаксел принадлежи към групата на противораковите лекарства наречени таксоиди.

Доцетаксел Teva Ви е предписан от Вашият лекар за лечение на рак на гърдата, определен вид рак на белия дроб (недребноклетъчен белодробен рак), рак на простатата, стомашен рак или рак на главата и шията:

- за лечение на напреднал рак на гърдата, Доцетаксел Teva може да се прилага самостоятелно или в комбинация с доксорубин, или трастузумаб, или капецитабин;
- за лечение на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфните възли, Доцетаксел Teva може да се прилага в комбинация с доксорубин и циклофосфамид;
- за лечение на рак на белите дробове, Доцетаксел Teva може да се прилага самостоятелно или в комбинация с цисплатин;
- за лечение на рак на простатата, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон;
- за лечение на метастазирал рак на стомаха, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил;
- за лечение на рак на главата и шията, Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Доцетаксел Teva

Не трябва да Ви прилагат Доцетаксел Teva:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Доцетаксел Teva (изброени в точка б).
- ако броят на белите Ви кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди всяко приложение на Доцетаксел Тева ще Ви бъде провеждан кръвен тест, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и адекватна функция на черния дроб, за да получите Доцетаксел Тева. Ако имате нарушение на белите кръвни клетки, може да имате повишена температура или инфекции.

Уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате коремна болка или болезненост, диария, ректално кървене, кръв в изпражненията или висока температура. Тези симптоми може да са първите признаци на сериозна стомашно-чревна токсичност, която може да бъде с летален изход. Вашият лекар трябва да им обърне внимание незабавно.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако сте получавали алергична реакция при лечение с паклитаксел в миналото.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със сърцето.

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.

Един ден преди приложението на Доцетаксел Тева, ще бъдете помолен да вземете предварително лекарства, включващи перорален кортикостероид като дексаметазон и да продължите да го приемате поне един или два дни след това, за да се намалят възможните нежелани реакции, които могат да възникнат след вливането на Доцетаксел Тева, главно алергични реакции и задръжка на течности (оток на ръцете, стъпалата, краката или наддаване на тегло).

По време на лечението може да приемате други лекарства за поддържане броя на кръвните клетки.

Тежки кожни проблеми като синдром на Стивънс-Джонсън (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани с Доцетаксел Тева:

- симптомите на ССД/ТЕН могат да включват поява на мехури, лющени или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипозни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите.
- симптомите на ОГЕП могат да включват червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура.

Ако развие тежки кожни реакции или някоя от изброените по-горе реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

Кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми с бъбреците или високи нива на пикочна киселина в кръвта, преди да започнете лечение с Доцетаксел Тева.

Доцетаксел Тева съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар, ако страдате от алкохолна зависимост. Вижте също точка „Доцетаксел Тева съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

Други лекарства и Доцетаксел Teva

Моля съобщете на Вашия лекар или болничен фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото Доцетаксел Teva или другото лекарство може да не действат както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Доцетаксел Teva **НЕ** трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като Доцетаксел Teva може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението забременеете, незабавно информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Доцетаксел Teva.

Ако сте мъж, подложен на лечение с Доцетаксел Teva, 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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини. Вие може да получите нежелани реакции от това лекарство, които могат да нарушат способността Ви за шофиране, използване на инструменти или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, преди да говорите с Вашия лекар, медицинска сестра или болничен фармацевт.

Доцетаксел Teva съдържа етанол

Този лекарствен продукт съдържа 723 mg алкохол (безводен етанол) във всеки флакон (25.1% (т./т.). Количеството в един флакон от това лекарство е еквивалентно на 18,3 ml бира или 7,6 ml вино на флакон.

Малко вероятно е количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни и юноши, като ефектите му при деца е малко вероятно да бъдат забележани. Възможно е да има ефекти при по-малки деца, например сънливост.

Алкохолът в това лекарство може да промени начина, по който действат други лекарства.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт ако приемате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да има ефекти върху централната нервна система (част от нервната система, която включва мозъка и гръбначния стълб).

3. Как да използвате Доцетаксел Teva

Доцетаксел Teva ще Ви бъде прилаган от медицински специалист.

Обичайна дозировка:

Дозата се определя в зависимост от Вашето телесно тегло и общо състояние. Вашият лекар ще изчисли Вашата телесна повърхност в квадратни метри (m²) и ще определи дозата, която трябва да получите.

Метод и път на въвеждане

Доцетаксел Teva ще Ви бъде прилаган посредством вливане в една от вените (интравенозно приложение). Вливането ще продължи приблизително един час, по време на който Вие трябва да сте в болницата.

Честота на приложение

Обикновено ще получавате вливането веднъж на всеки три седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на приложение в зависимост от резултатите от изследването на кръвта, общото Ви състояние и повлияването Ви от Доцетаксел Teva. Особено важно е да информирате Вашия лекар и да му покажете резултатите от изследванията на кръвта, ако получите диария, възпаление на устата, усещане за парене и изтръпване на крайниците, повишена температура. Тази информация ще му/й позволи да прецени дали е необходимо намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от Вашето лечение.

Най-често съобщаваните нежелани реакции с Доцетаксел Teva прилаган самостоятелно са: намаляване броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, възпаление в устата, диария и лесна уморемост.

Тежестта на нежеланите реакции на Доцетаксел Teva може да се влоши когато Доцетаксел Teva се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарства.

По време на инфузията в болница могат да се появят следните алергични реакции (**може да засегнат повече от 1 на 10 човека**):

- зачервяване, кожни реакции, сърбеж;
- стягане в гърдите, затруднено дишане;
- повишена температура или студени тръпки;
- болка в гърба;
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят и по-тежки реакции.

Ако сте имали алергична реакция към паклитаксел, може също да получите алергична реакция към доцетаксел, която може да е по-тежка.

Болничният персонал ще контролира Вашето състояние по време на лечението. Информирайте ги незабавно, ако забележите някой от тези ефекти.

Между отделните вливания на Доцетаксел Teva, могат да възникнат следните нежелани ефекти, като честотата им може да варира в зависимост от комбинацията на лекарствата, които се прилагат:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- инфекции, намален брой на червените (анемия) или белите кръвни клетки (които са важни за борбата с инфекциите) и кръвните плочки;
- повишена температура: ако развиете висока температура, незабавно уведомете Вашия лекар;
- алергични реакции, както са описани по-горе;
- загуба на апетит (анорексия);
- безсъние;
- усещане за изтръпване и боцкане или болка в ставите или мускулите;
- главоболие;
- променено усещане за вкус;
- възпаление на очите или повишено сълзоотделяне;
- подуване вследствие на нарушен лимфен дренаж;
- задух;
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа, кашлица;;
- кръвоизлив от носа;
- възпаление на устата;
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек;
- коремна болка;
- нарушено храносмилане;
- косопад: в повечето случаи нормалният растеж на косата се възстановява. В някои случаи (с неизвестна честота) се наблюдава траен косопад;
- зачервяване и оток на дланите на ръцете или само на стъпалата, което може да доведе до излющване на кожата (освен това, може да се наблюдава и по ръцете, лицето или тялото);
- промяна в оцветяването на ноктите;
- болка в мускулите, в гърба или костите;
- промяна или липса на менструация;
- оток на ръцете, ходилата, крайниците;
- уморемост или грипоподобен синдром;
- повишаване или намаляване на телесното тегло
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- орална кандидоза;
- обезводняване;
- замаяност;
- нарушение на слуха;
- понижаване на кръвното налягане, неравномерен или ускорен сърдечен ритъм;
- сърдечна недостатъчност;
- езофагит;
- сухота в устата;
- затруднено или болезнено преглъщане;
- кръвоизлив;
- повишаване на чернодробните ензими (поради което се налага извършването на редовни чернодробни тестове);
- повишаване на нивата на кръвната захар (диабет);
- намаляване на калия, калция и/или фосфата в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- припадъци;
- кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или оток на мястото на инжектиране;
- поява на съсиреци;

- остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (видове рак на кръвта) може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на дебелото черво, тънкото черво, което може да бъде с летален изход (с неизвестна честота); чревна перфорация.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия);
- пневмония (инфекция на белите дробове);
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух).
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия и/или магнезия в кръвта (нарушения на електролитния баланс).
- камерна аритмия или камерна тахикардия (проявява се като неправилен и/или ускорен сърдечен ритъм, тежък задух, замаяност и/или припадък). Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- реакции на мястото на инжектиране, където е имало предишна реакция.
- неходжкинов лимфом (рак, засягащ имунната система) и други видове рак може да се появят при пациенти, които са лекувани с доцетаксел, заедно с някои други противоракови лечения.
- синдром на Стивънс-Джонсън (ССД) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) (мехури, лющене или кървене на някоя част от кожата (включително устните, очите, устата, носа, гениталиите, ръцете или краката) със или без обрив. Може да имате също грипоподобни симптоми като висока температура, втрисане или болки в мускулите).
- остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (червен, люспест широкоразпространен обрив с пъпки под подутата кожа (включително кожните гънки, торса и горните крайници) и мехури, придружени от висока температура).
- Синдром на туморен разпад е сериозно състояние, което се открива с промени в кръвните изследвания, като повишено ниво на пикочна киселина, калий, фосфор и понижено ниво на калций; и води до симптоми като гърчове, бъбречна недостатъчност (намалено количество или потъмняване на урината) и нарушения в сърдечния ритъм. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Миозит (възпаление на мускулите – топли, зачервени и подути – което причинява мускулна болка и слабост).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Доцетаксел Тева

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

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

Предварителният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му. Въпреки това, физичната и химичната стабилност на предварителния разтвор са доказани в продължение на 8 часа, когато се съхранява при температура между 2°C и 8°C или на стайна температура (под 25°C).

Инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на 4 часа при стайна температура (под 25°C).

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Доцетаксел Тева концентрат във флакони:

- Активното вещество е доцетаксел. Всеки флакон Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаксел. Всеки ml концентрат съдържа 40 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80 и 25,1% т/т безводен етанол (вижте точка 2).

Какво съдържа флаконът с разтворител:

вода за инжекции.

Как изглежда Доцетаксел Тева и какво съдържа опаковката

Доцетаксел Тева концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Всяка кутия съдържа:

- един прозрачен стъклен флакон от 2,88 ml с отчупваща се капачка, съдържащ 2,88 ml концентрат и
- един прозрачен стъклен флакон от 15 ml с отчупваща се капачка, съдържащ 5,12 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител:

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő,
Унгария

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ДОЦЕТАКСЕЛ TEVA 80 mg/2,88 ml КОНЦЕНТРАТ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване, преди приготвянето на Доцетаксел Teva предварителен разтвор или Доцетаксел Teva инфузионен разтвор

1. СЪСТАВ

Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор, съдържащ 27,73 mg/ml доцетаксел в полисорбат 80. Разтворителят за Доцетаксел Teva е вода за инжекции.

2. ОПАКОВКА

Доцетаксел Teva се предлага в едnodозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон Доцетаксел Teva (80 mg/2,88 ml) и съответен флакон разтворител за Доцетаксел Teva в блистерна опаковка.

Флаконите Доцетаксел Teva не трябва да се съхраняват над 25°C и трябва да се предпазват от светлина.

Доцетаксел Teva не трябва да се използва след изтичане срока на годност, указан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

2.1. Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml флакон

- Флаконът Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml е 15 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова запушалка и отчупваща се капачка.
- Флаконът Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml съдържа разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 в концентрация 27,73 mg/ml.
- Всеки флакон съдържа 80 mg/2,88 ml от 27,73 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване: 94,4 mg/3,40 ml). Този обем е установен по време на разработването на доцетаксел, за да компенсира загубата на течност при приготвянето на предварителния разтвор (вж. точка 4.4) поради разпенване, полепване по стените на флакона и “мъртвия обем”. Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложени разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, което е в съответствие с указаното на етикета количество от 80 mg/2,88 ml на флакон.

2.2. Разтворител за Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml флакон:

- Разтворителят за Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml флакон е 15 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова гумена запушалка и отчупваща се капачка.
- Разтворителят за Доцетаксел Teva е вода за инжекции.
- Всеки флакон разтворител съдържа 5,12 ml вода за инжекции (обем на напълване: 6,29 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона разтворител към флакона Доцетаксел Teva 80 mg/2,88 ml концентрат за инфузионен разтвор осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

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

Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителен разтвор или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако Доцетаксел Teva концентрат, предварителен разтвор или инфузионен разтвор влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

4.1 Подготовка на предварителния разтвор на Доцетаксел Teva (10 mg доцетаксел/ml)

- 4.1.1** Ако флаконът се съхранява в хладилник, оставете необходимото количество кутии Доцетаксел Teva на стайна температура (под 25°C) за 5 минути.
- 4.1.2** С помощта на спринцовка и игла, асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Доцетаксел Teva като наклоните флакона надолу.
- 4.1.3** Инжектирайте цялото съдържание на спринцовката в съответния флакон Доцетаксел Teva.
- 4.1.4** Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка, чрез многократни обръщания в продължение на поне 45 секунди. Не разбърквайте.
- 4.1.5** Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути, поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между + 2°C и + 8°C или при стайна температура (под 25°C).

4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

- 4.2.1** За получаване на нужната доза за даден пациент, може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според необходимата за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, от съответния брой флакони с предварителен разтвор с помощта на градуирани спринцовки с игли. Например, за доза от 140 mg доцетаксел, е необходимо да изтеглите 14 ml предварителен разтвор на доцетаксел.
- 4.2.2** Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в не PVC инфузионен сак или бутилка, съдържащи 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. Ако е необходима доза по-голяма от 200 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем инфузионен носител, така че да не се надвишава концентрацията от 0,74 mg/ml доцетаксел.
- 4.2.3** Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.
- 4.2.4** Инфузионният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се използва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия, със стайна температура (под 25°C) и при нормална осветеност.
- 4.2.5** Както при всички парентерални продукти, предварителният разтвор Доцетаксел Teva трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

5. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба