

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Teva Pharma 20 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон Docetaxel Teva Pharma концентрат 20 mg съдържа доцетаксел (docetaxel) (безводен). 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.

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 кафявожълт разтвор.

Разтворителят е безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карцином на гърдата

Docetaxel Teva Pharma като монотерапия е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цистостатична терапия. Предшестващата химиотерапия трябва да е включвала антрациклин или алкилиращ агент.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Docetaxel Teva Pharma е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином след неуспех на предшестваща химиотерапия.

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

Карцином на простатата

Docetaxel Teva Pharma в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с рефрактерен на хормони метастатичен карцином на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчвана доза

За карцином на гърдата и недребноклетъчен белодробен карцином може да се използва

премедикация, състояща се от перорален кортикостероид като дексаметазон 16 mg дневно (напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започне 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания (вж. точка 4.4). За снижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

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

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

Карцином на гърдата

За лечение на пациентки с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m² като монотерапия.

Недребноклетъчен белодробен карцином

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчваният дозов режим е доцетаксел 75 mg/m² последван незабавно от цисплатин 75 mg/m² в продължение на 30- 60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия основаваща се на платина, препоръчваната доза е 75 mg/m² като монотерапия.

Карцином на простатата

Препоръчваната доза на доцетаксел е 75 mg/m². Преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1).

Корекции на дозата по време на лечението

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ клетки/mm³.

При пациенти получили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³ 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/m² на 75 mg/m² и/или от 75 на 60 mg/m². Ако пациентът продължи да има същите реакции при доза от 60 mg/m², терапията трябва да бъде прекратена.

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m² доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm³, 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/m². За корекция на дозата на цисплатин, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелно средство, 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Docetaxel Teva Pharma при назофарингеален карцином при деца на възраст под 1 месец и до 18 години не е установена.

Няма съответно приложение на Docetaxel Teva Pharma в педиатричната популация с индикации за рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен карцином и карцином на простатата.

Хора в старческа възраст

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество 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 карцином на гърдата и недребноклетъчен белодробен карцином, 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 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-мия ден, но този интервал може да е по-кратък при пациенти с агресивна предхождаща терапия. При 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 се е възстановил до 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), фебрилна 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 мониторирани (вж. точки 4.2 и 4.8).

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

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузия. 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 провокирани отново 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).

Задържане 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/m^2 като самостоятелен средство, 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 > 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 (доксорубин или епирубин). 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.

Нарушения на очите

При пациенти, лекувани с доцетаксел е докладван кистоиден макуларен едем (КМЕ). Пациенти, с нарушено зрение трябва да преминат бърз и цялостен офталмогичен преглед. В случай, че е диагностициран кистоиден макуларен едем, лечението с доцетаксел трябва да бъде прекратено и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Други

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

Допълнителни предпазни мерки при употреба при адювантно лечение на карцином 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 със или без неутропения, може да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно.

Застойна сърдечна недостатъчност(ЗСН)

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

Левкемия

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

Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима по отношение на 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).

Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III част на изпитването и 79 пациенти във фаза II част) пациенти лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти.

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите) цитохром Р450-3А като например циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, еритромицин и тролеандомицин. 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.

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

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не е била повлияна от едновременното им приложение. Ограничени данни от едно 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.

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

Съобщени са клинични случаи на повишена токсичност на доцетаксел, когато е комбиниран с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на CYP3A4, главният изоензим, който участва в метаболизма на доцетаксел, от ритонавир. Въз основа на екстраполация от фармакокинетично проучване с кетоконазол при 7 пациенти, трябва да се има предвид намаляване на дозата на доцетаксел с 50%, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на мощен инхибитор на CYP3A4, като азолови антимикотици, ритонавир и някои макролиди (klarитромицин, телитромицин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Жени с детероден потенциал, които получават доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да уведомят лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Кърмене

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

Контрацепция при мъже и жени

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

Фертилитет

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

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

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART и MedDRA. По честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); 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 тяхната сериозност.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулятивна; денят медианата на дни до надир е била 7 дни, а медианата на продължителност на тежката неутропения (< 500 клетки/mm³) е била

7 дни, анемия, апонексия, 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 средства.

При комбинацията с трастузумаб са представени нежеланите лекарствени реакции (всички степени) съобщени при ≥ 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 карцином на гърдата с неуспех на терапията с антрациклин (вж. Кратката характеристика на продукта на капецитабин).

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

Нарушения на имунната система

В повечето случаи реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко

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

Нарушения на нервната система

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Наблюдавани са 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 гърдния 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 може 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-органни 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		

MedDRA системо- органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) Дистеузия (тежка 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (тежка 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 5,3%); Диария (степен 3/4: 4%); Гадене (степен 3/4: 4%); Повръщане (степен 3/4: 3%)	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 мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка 1,4%)	Артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежка: 6,5%) Астения (тежка 11,2%) болка	Реакции на мястото на приложение; Гръдна болка от несърдечен произход (тежка 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 алоpecia, 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

Медианата на кумулативната доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m², а медианата на времето до възстановяване от задръжката 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 на 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 рак на гърдата

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	Алоpecia; 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%); Задръжане на течности (тежко 0,8%); Болка	

MedDRA системно органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
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 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; Тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност, Аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			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	

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 8,1%); Задържане на течности (тежко 1,2%); Болка	Реакция 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 увеличен AST (< 1%); Степен 3/4 увеличен ALT (< 1%)

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

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	

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

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

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

Сърдечни нарушения

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

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 18%); Диария (степен 3/4: 14%); Гадене (степен 3/4: 6%); Повръщане (степен 3/4: 4%); Запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и 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%); Пирексия (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 рак на гърдата

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		Повишена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Понижена 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%)

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia; Нарушения на ноктите (не тежки)	Ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на 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%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GECAM 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: 4,3%) Неутропения (степен 3/4: 59,2%) Тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%) Фебрилна неутропения (степен 3/4: неприложимо)		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3 /4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: 0,7%) 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%)

MedDRA системо- органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на окото	Конюнктивит (степен 3/4: <0,3%)	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	Алопеция (степен 3/4: <0,1%) Нарушение на кожата (степен 3/4: 0,6%) Нарушение 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 ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 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

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

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.

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 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Наблюдавана е аменорея, която е продължила по време на периода на проследяване при 121 пациентки от 202-те пациентки с аменорея в края на химиотерапията при проучването TAX316.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При проучването TAX316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване, е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в ТАС рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във ФАС рамото.

При проучването GEICAM 9805, персистиращ лимфоедем е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти с лимфоедем в края на химиотерапията.

Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

След 10 години проследяване при проучването TAX316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 ФАС пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 ФАС пациенти.

За среден периода на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява в един от 532 (0,2%) от пациентите, които са получавали доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид в изпитването GEICAM 9805. Не са съобщавани случаи при пациенти, които са на флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са били диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

Неутропенични усложнения

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

Неутропенични усложнения при пациенти, получаващи ТАС с или без първична профилактика с G-CSF (GEICAM 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)
Инфекция свързана с неутропения	14 (12,6)	21 (5,0)
Инфекция свързана с неутропения (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

MedDRA системно-органични 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: 4,0%)	
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		Повишена 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%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia (степен 3/4: 11,7%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 19,0%); Треска (степен 3/4: 2,3%); Задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

Описание на избрани нежелани реакции на доцетаксел 75 mg/m² в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при 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-флуорурацил

- Индукционна химиотерапия, последвана от радиотерапия (TAX 323)

MedDRA системно-органни 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: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (не тежка)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	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: 0,6%)	Запек; Езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%);	

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	2,9%) Повръщане (степен 3/4: 0,6%)	Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна Хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алоpecia (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%); Пирексия (степен 3/4: 0,6%); Задържане на течности; Оток		
Изследвания		Повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия, последвана от химиорадиотерапия (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 неопределени (включително кисти и полипи)		Ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 83,5%); Анемия (степен 3/4: 12,4%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); Фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); Периферна сензорна невропатия (степен	Замаяност (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен	

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	3/4: 1,2%)	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 преглъщане (степен 3/4: 12,0%); Запек (степен 3/4: 0,4%)	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (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%); Пирексия (степен 3/4: 3,6%); Задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

Доброкачествени и злокачествени неоплазми (включително кисти и полипи)

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Докладвани 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

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

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 повишена лакримация с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълзене. Има съобщения за случаи на кистозен макуларен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

Нарушения на ухото и лабиринта

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

Сърдечни нарушения

Докладвани са редки случаи на инфаркт на миокарда.

Съдови нарушения

Докладвани 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 радиотерапия.

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи е съобщавано за феномен на радиационната памет.

Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония. Докладвани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Има съобщения за случаи на хипонатриемия, най-често свързани с дехидратация, повръщане и пневмония.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната 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: L01CD02

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

Клинична ефикасност и безопасност

Карцином на гърдата

С доцетаксел в препоръчаната доза и схема 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 карцином 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/m^2 на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, $p = 0,38$) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, $p = 0,54$), доцетаксел 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 пациентки 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/m^2 на всеки 6 седмици и 6 mg/m^2 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 проучвания 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).

Проведно е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравняване на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал карцином 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/m^2 като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m^2 като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици.

Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25% , $p = 0,10$), доцетаксел 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 ($23,0\%$).

Недребноклетъчен белодробен карцином

Пациенти предварително лекувани с химиотерапия, с или без лъчетерапия

По време на фаза III клинично проучване 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).

Степента на едногодишна преживяемост също е била значимо по-висока при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%).

Отбелязана е по-малка употреба на опиоидни аналгетици ($p < 0,01$), неопиоидни 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 средства при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия

По време на проучване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са били рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m² под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (TCis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, доцетаксел 75 mg/m² под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml.min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m² приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22, последван от цисплатин 100 mg/m² приложен в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

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

Вторичните крайни точки са включвали промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми на белодробен рак (Lung Cancer Symptom Scale) и промени в промени във функционалното състояние 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.

Карцином на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата, са били оценени в хода на рандомизирано многоцентрово клинично изпитване фаза III. Общо 1 006 пациенти с KPS ≥ 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 на всеки 3 седмици	Доцетаксел всяка седмица	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Коефициент на риск	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-стойност†*	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-стойност*	0,0005	0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
9 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-стойност*	0,1112	0,5853	--

† Стратифициран логаритмичен ренков тест

* Граница на статистическа значимост = 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.

5.1 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е била оценена при пациенти с карцином 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 ефлукс 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 телесен клирънс и обема на разпределение при стационарно състояние са били съответно 21 l/h/m² и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тоталния телесен 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-естерната 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 ≥ 1,5 пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза ≥ 2,5 пъти ГГН), тоталният клирънс е бил намален средно с 27% (вж. точка 4.2).

Задръжане 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 циклофосфамид 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 фармакокинетиката 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.

5.2 Предклинични данни за безопасност

Карциногенният 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 изследването 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

Концентрат

Полисорбат 80

Етанол, безводен

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, освен ако 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 разрежения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Всяка картонена кутия съдържа:

- един флакон с концентрат и
- един флакон с разтворител

- Docetaxel Teva Pharma 20 mg 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 на напълване 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". Този излишък при пълнене гарантира, че след разреждане с цялото количество от придружаващия разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 ml предварителен разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 20 mg за флакон.

Разтворител за Docetaxel Teva Pharma 20 mg флакон

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 съдържанието на флакона Docetaxel Teva Pharma 20 mg концентрат за инфузионен разтвор, гарантира концентрация на предварителния разтвор от 10 mg/ml доцетаксел.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Docetaxel Teva Pharma е антинеопластично средство и подобно на други потенциално токсични съединения, при работа с него и при приготвянето на разтвор на доцетаксел е необходимо повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

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

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

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Docetaxel Teva Pharma.

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 на 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 градуирана спринцовка с игла. 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, съдържащ 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.

Инфузионният разтвор Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/662/001

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

21.10.2010

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>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Teva Pharma 80 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон Docetaxel Teva Pharma концентрат съдържа 80 mg доцетаксел (docetaxel) (безводен). 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.

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 кафявожълт разтвор.

Разтворителят е безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карцином на гърдата

Docetaxel Teva Pharma като монотерапия е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цистостатична терапия.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Docetaxel Teva Pharma е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином след неуспех на предшестваща химиотерапия.

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

Карцином на простатата

Docetaxel Teva Pharma в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с рефрактерен на хормони метастатичен карцином на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчвана доза

За карцином на гърдата и недребноклетъчен белодробен карцином може да се използва премедикация, състояща се от перорален кортикостероид като дексаметазон 16 mg дневно

(напр. 8 mg два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започне 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания (вж. точка 4.4). За снижаване на риска от хематологична токсичност, може да се използва профилактично гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

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

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

Карцином на гърдата

За лечение на пациентки с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата, препоръчаната доза на доцетаксел е 100 mg/m² като монотерапия.

Недребноклетъчен белодробен карцином

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчваният дозов режим е доцетаксел 75 mg/m² последван незабавно от цисплатин 75 mg/m² в продължение на 30- 60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчаната доза е 75 mg/m² като монотерапия.

Карцином на простатата

Препоръчаната доза на доцетаксел е 75 mg/m². Преднизон или преднизолон 5 mg перорално два пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1).

Корекции на дозата по време на лечението

Общи

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ клетки/mm³. При пациенти получили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³ 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/m² на 75 mg/m² и/или от 75 на 60 mg/m². Ако пациентът продължи да има същите реакции при доза от 60 mg/m², терапията трябва да бъде преустановена.

В комбинация с цисплатин

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m² доцетаксел в комбинация с цисплатин, на които най-ниският брой на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е бил < 25 000 клетки/mm³ 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/m². За корекция на дозата на цисплатин, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/m² като самостоятелно средство, 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Docetaxel Teva Pharma при назофарингеален карцином при деца на възраст под 1 месец и до 18 години не е била установена.

Няма съответно приложение на Docetaxel Teva Pharma в педиатричната популация с индикации за показанията на гърдата, недребноклетъчен белодробен карцином и карцином на простатата.

Хора в старческа възраст

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество 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 карцином на гърдата и недребноклетъчен белодробен карцином, 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 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. При 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 се е възстановил до 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), фебрилна 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 мониторираны (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 са се появявали по-рядко когато пациентките са получили 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 мониториран строго (вж. точки 4.2 и 4.8).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузия. 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 провокирани отново 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).

Задържане на течности

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

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 самостоятелно средство, 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.

Нарушения на очите

При пациенти, лекувани с доцетаксел е докладван кистоиден макуларен едем (КМЕ). Пациенти, с нарушено зрение трябва да преминат бърз и цялостен офталмогичен преглед. В случай, че е диагностициран кистоиден макуларен едем, лечението с доцетаксел трябва да бъде прекратено и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Други

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

Допълнителни предпазни мерки при употреба при адювантно лечение на карцином 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).

Левкемия

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

Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима по отношение на 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).

Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III на проучването и 79 пациенти във фаза II) пациенти лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст, в сравнение с по-младите пациенти.

Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота $\geq 10\%$ 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучванията са показали, че метаболизмът на доцетаксел може да се промени при едновременно прилагане на вещества, които индуцират, инхибират или се метаболизират от (поради което могат конкурентно да инхибират ензимите) цитохром P450-3A като например циклоспорин, терфенадин, кетоназол, еритромицин и тролеандомицин. 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.

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

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин 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.

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

Съобщени са клинични случаи на повишена токсичност на доцетаксел, когато е комбиниран с

ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на CYP3A4, главният изоензим, който участва в метаболизма на доцетаксел, от ритонавир. Въз основа на екстраполация от фармакокинетично проучване с кетоконазол при 7 пациенти, трябва да се има предвид намаляване на дозата на доцетаксел с 50%, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на мощен инхибитор на CYP3A4, като азолови антимиотици, ритонавир и някои макролиди (кларитромицин, телитромицин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Женит с детероден потенциал, които получават доцетаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да уведомят лекуващия си лекар незабавно, ако това се случи.

Контрацепция при мъже и жени

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

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 на мъжете лекувани с доцетаксел се препоръчва да не създават деца по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет относно консервиране 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.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

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

- 1 276 пациенти (744 и 532 в TAX и 9 805 респективно в GEICAM), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III на изпитването и 79 пациенти във фаза II), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с карцином на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

Тези реакции са описани посредством Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART и 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 тяхната сериозност.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на доцетаксел самостоятелно са: неутропения (която е била обратима и некумулативна; денят медианата на дни до надир е била 7 дни, а медианата на продължителност на тежката 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 средства.

При комбинацията с трастузумаб са представени нежеланите 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 реакции свързани с лечението ($\geq 5\%$), съобщени при изпитване фаза III при пациентки с карцином на гърдата с неуспех на терапията с антрациклин (вж. Кратката характеристика на продукта на капецитабин).

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 на лицето, 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 редукция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4). Лекарите 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 гърдния 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, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея (тежка 2,7%)		
Стомашно-чревни	Стоматит (степен 3/4:	Констипация (тежка	Езофагит (тежък

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
нарушения	5,3%); Диария (степен 3/4: 4%); Гадене (степен 3/4: 4%); Повръщане (степен 3/4: 3%)	0,2%); Коремна болка (тежка 1%); Стомашно-чревен кръвоизлив (тежък 0,3%)	0,4%)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция Кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); Нарушения на ноктите (тежки 2,6%);		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка 1,4%)	Артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежка: 6,5%) Астения (тежка 11,2%) болка	Реакции на мястото на приложение Гръдна болка от несърдечен произход (тежка 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 проучването. 73% от кожните реакции са били обратими в рамките на 21 дни.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианната на кумулативната доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m², а медианата на времето до възстановяване от задържката на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерена до тежка задържка е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m²) при пациенти с премедикация, в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m²); при някои пациенти обаче е било съобщавано в ранните курсове на лечението.

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

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 рак на гърдата

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; Тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (нетезка)	
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	Реакция 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 инфестации	Инфекция (степен 3/4: 5,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 51,5%); Анемия (степен 3/4: 6,9%);	Фебрилна неутропения	

MedDRA системо-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	Тромбоцитопения (степен 4: 0,5%)		
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония (степен 3/4: 0,7%)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 9,6%); Повръщане (степен 3/4: 7,6%); Диария (степен 3/4: 6,4%); Стоматит (степен 3/4: 2%)	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%) Пирексия (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 системо-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
-------------------------------	------------------------------	------------------------

MedDRA системно-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, 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, Пирексия, Умора, Възпаление на лимфатичните възли, Болка, Грипоподобно заболяване, Гръдна болка, Студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Повишено телло	

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

Сърдечни нарушения

Симптоматична сърдечна недостатъчност е била докладвана при 2,2% от пациентите получили доцетаксел плюс трастузумаб, в сравнение с 0% от пациентите получили доцетаксел като монотерапия. В рамките на доцетаксел плюс трастузумаб, 64% са получавали предшествваща адювантна терапия с антрациклин, в сравнение с 55% в рамките 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 Herceptin 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%)
MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
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	Горна коремна болка Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) Алоpecia (степен 3/4: 6%) Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%) Обезцветяване на ноктите Онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на 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%) Пирексия (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 рак на гърдата

MedDRA системно-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
MedDRA системно-органи 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		Повишена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Понижена 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 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%)	

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

MedDRA системно-органи 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	Алопеция (степен 3/4: <0,1%) Кожни нарушения (степен 3/4: 0,6%) Нарушение 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)		

MedDRA системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 10,0%) Пирексия (степен 3/4: неприложимо) Периферен оток (степен 3/4: 0,2 %)		
Изследвания		Повишено телло (степен 3/4: 0%) Намалено телло (степен 3/4: 0,2%)	

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

Нарушения на нервната система

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

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.

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 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Наблюдавана е аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 121 пациентки от 202-те пациентки с аменорея в края на химиотерапията при проучването TAX316.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

При проучването TAX316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в ТАС рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във ФАС рамото.

При проучването GEICAM 9805, персистиращ лимфоедем е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти с лимфоедем в края на химиотерапията.

Остра левкемия/ Миелодиспластичен синдром

След 10 години проследяване при проучването TAX316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 ФАС пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 ТАС пациенти и при 1 от 736 ФАС пациенти.

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява в един от 532 (0,2%) от пациентите, които са получавали доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид в изпитването GEICAM 9805. Не са съобщавани случаи при пациенти, които са на флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с

миелодиспластичен синдром.

Неутропенични усложнения

Таблицата по-долу показва, че честотата фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е била намалена 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)
Инфекция свързана с неутропения	14 (12,6)	21 (5,0)
Инфекция свързана с неутропения (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

MedDRA системно-органични 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 4,0%)	
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		Повишена 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%) Гадене (степен 3/4: 16%) Стоматит (степен 3/4: 23,7%) Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Запек (степен 3/4: 1,0%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%) Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)

MedDRA системно-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (степен 3/4: 11,7%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 19,0%) Треска (степен 3/4: 2,3%) Задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

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

- Индукционна химиотерапия, последвана от радиотерапия (TAX 323)

MedDRA системно-органи 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: 6,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (не тежка)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 0,6%)		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замаяност	
Нарушения на окото		Повишено слъзоотделяне; 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; 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%); Пирексия (степен 3/4: 0,6%); Задържане на течности Оток		
Изследвания		Повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия, последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)

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

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
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 преглъщане (степен 3/4: 12,0%); Запек (степен 3/4: 0,4%)	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и 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%); Пирексия (степен 3/4: 3,6%); Задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		

MedDRA системно-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Изследвания	Намалено тегло		Повишено тегло

Постмаркетингов опит

Доброкачествени и злокачествени неоплазми (включително кисти и полипи)

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Докладвани 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

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

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

Съобщава се 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 обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са съобщавани случаи на повишена лакримация със или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълзене. Има съобщения за случаи на кистозен макуларен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

Нарушения на ухото и лабиринта

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

Сърдечни нарушения

Били са докладвани редки случаи на инфаркт на миокарда.

Съдови нарушения

Били са докладвани 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 радиотерапия.

Стомашно-чревни нарушения

Били са съобщени редки случаи на дехидратация вследствие на стомашно-чревни събития, стомашно-чревна перфорация, исхемичен колит, колит и неутропеничен ентероколит. Съобщено 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

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Има съобщения за бъбречна недостатъчност. При около 20% от тези случаи не е имало рискови фактори за остра бъбречна недостатъчност като едновременно 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. Задържането на течности не е била съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония. Докладвани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

Нарушения на метаболизма и храненето

Има съобщения за случаи на хипонатриемия, най-често свързана с дехидратация, повръщане и пневмония.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната 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: L01CD02

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 ексцизирани човешки туморни клетки по време на клоногенни изследвания. Доцетаксел достига високи вътреклетъчни концентрации с дълъг период на задържане. Освен това е установено, че доцетаксел е активен при някои, но не при всички клетъчни линии, свързани с експресията на 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 авансирани миши и човешки имплантирани тумори.

Клинична ефикасност и безопасност

Карцином на гърдата

С доцетаксел в препоръчваната доза и схема 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 карцином на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

При пациентките неповлияни се от алкилиращия агент, доцетаксел е сравняван с доксорубицин (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, $p = 0,38$) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, $p = 0,54$), доцетаксел 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 задържа на течности, докато 15 пациентки на доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките неповлияни 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 в 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 карцином 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%).

Недребноклетъчен белодробен карцином

Пациенти предварително лекувани с химиотерапия, със 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/m², в сравнение с “най-добрите поддържащи грижи” (НПГ). Степента на едногодишна преживяемост също е била значимо по-висока при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%).

Отбелязана е по-малка употреба на опиоидни аналгетици (p < 0,01), неопиоидни аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването лекарства (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ.

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

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

По време на проучване фаза III, 1 218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са били рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m² под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (TCis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, доцетаксел 75 mg/m² под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml.min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m² приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22, последван от цисплатин 100 mg/m² приложен в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Статистически анализ
Обща преживяемост (Първична крайна точка): Медиана 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]
Медианата на времето до прогресия (седмици)	22,0	23,0	Коефициент на риск: 1,032 [95% CI: 0,876;
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 (Lung Cancer Symptom Scale) и промени във функционалното състояние 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-ниска ефикасност в сравнение с терапевтичната комбинация VCis.

Карцином на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата, са били оценени в хода

на рандомизирано многоцентрово клинично изпитване фаза III. 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 на всеки 3 седмици	Доцетаксел всяка седмица	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	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 логаритмичен ренков тест

*Граница на статистическа значимост = 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е била оценена при пациенти с карцином след прилагане на 20-115 mg/m² по време на изпитвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е

дозонезависим 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 ефлюкс 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 телесен клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са били съответно 21 l/h/m² и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тоталния телесен 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-естерната 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), тоталният 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 циклофосфамид 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 фармакокинетиката 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

Карциногенният 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 изследването за гени мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрат

Полисорбат 80

Етанол, безводен

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, освен ако

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 разрежения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Всяка картонена кутия съдържа:

- един флакон с концентрат и
- един флакон с разтворител

Docetaxel Teva Pharma 80 mg 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 на напълване 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". Този излишък при пълнене гарантира, че след разреждане с цялото количество от придружаващия разтворител за доцетаксел, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml предварителен разтвор, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 80 mg за флакон.

Разтворител за Docetaxel Teva Pharma 80 mg флакон

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 Docetaxel Teva Pharma 80 mg концентрат за инфузионен разтвор, гарантира премикс с концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Docetaxel Teva Pharma е антинеопластично средство и подобно на други потенциално токсични съединения, при работа с него и при приготвянето на разтвор на доцетаксел е необходимо повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

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

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

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Docetaxel Teva Pharma.

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 градуирана спринцовка с игла. 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, съдържащ 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.

Инфузионният разтвор Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/662/002

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

21.10.2010

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>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Полша

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Чешка република

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 ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Неприложимо

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

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Неприложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Teva Pharma 20 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Един флакон Docetaxel Teva Pharma концентрат 20 mg съдържа доцетаксел (*docetaxel*)
(безводен). Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с концентрат Docetaxel:
полисорбат 80, безводен етанол.

Флакон с разтворител:
вода за инъекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

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 инъекции)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/662/001

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.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – КОНЦЕНТРАТ 20 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Интравенозно 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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – РАЗТВОРИТЕЛ ЗА 20 mg

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

Разтворител за Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – 80 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docetaxel Teva Pharma 80 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Един флакон Docetaxel Teva Pharma концентрат съдържа 80 mg доцетаксел (docetaxel)
(безводен). Всеки ml от концентрата съдържа 27,73 mg доцетаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с концентрат Docetaxel:
полисорбат 80, безводен етанол.

Флакон с разтворител:
вода за инъекции.

За допълнителна информация прочетете листовката.

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 инъекции).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/662/002

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.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – КОНЦЕНТРАТ 80 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg концентрат за инфузионен разтвор
доцетаксел

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Интравенозно 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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – РАЗТВОРИТЕЛ ЗА 80 mg

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

Разтворител за Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

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

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за пациента

Docetaxel Teva Pharma 20 mg 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, моля уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Docetaxel Teva Pharma и за какво се използва

Името на това лекарство е Docetaxel Teva Pharma. Доцетаксел е вещество, което се получава от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противораковите лекарства наречени таксоиди.

Docetaxel Teva Pharma 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, Docetaxel Teva Pharma може да се прилага самостоятелно.
- За лечение на рак на белите дробове, Docetaxel Teva Pharma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечение на рак на простатата, Docetaxel Teva Pharma се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Docetaxel Teva Pharma

Не трябва да Ви прилагат Docetaxel Teva Pharma, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docetaxel Teva Pharma
- броят на белите Ви кръвни клетки е много нисък
- имате тежко чернодробно заболяване

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Един ден преди приложението на Docetaxel Teva Pharma, ще бъдете помолени 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 Docetaxel Teva Pharma, 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.

Други лекарства и Docetaxel 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 Docetaxel Teva Pharma или другото лекарство може да не действа както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство. Docetaxel Teva Pharma **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 Docetaxel Teva Pharma може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението забременеете, незабавно информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Docetaxel Teva Pharma.

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

Шофиране и работа с машини

Няма причина, поради която да не можете да шофирате между отделните курсове с Docetaxel Teva Pharma освен, ако се чувствате замаяни или несигурни в себе си.

3. Как да използвате Docetaxel Teva Pharma

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

Обичайна дозировка:

Дозата се определя в зависимост от Вашето телесно тегло и общо състояние. Вашият лекар ще

изчисли Вашата телесна повърхност в квадратни метри (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получите.

Метод и път на въвеждане

Docetaxel Teva Pharma 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 3 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 Docetaxel Teva Pharma. 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 Docetaxel Teva Pharma прилаган самостоятелно са: намаляване броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, възпаление в устата, диария и лесна уморямост.

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

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

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

Може да се появят и по-тежки реакции.

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

Между отделните вливания на Docetaxel Teva Pharma, може да се появят някои от следните нежелани ефекти, като честотата им може да варира в зависимост от комбинацията на лекарствата, която получавате:

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

- 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 слъзоотделяне
- 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)
- 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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- 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
- повишени стойности на чернодробните ензими (поради което се налага извършването на редовни чернодробни тестове).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- припадъци
- кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или оток на мястото на инжектиране
- възпаление на дебелото черво, тънките черва, перфорация на червата
- поява на съсиреци.

С неизвестна честота

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух).
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Docetaxel Teva Pharma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и флакона.

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 Docetaxel Teva Pharma концентрат във флакони:

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

Какво съдържа флаконът с разтворител:

Вода за инжекции.

Как изглежда Docetaxel Teva Pharma и какво съдържа опаковката

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.

Computerweg 10
3542 DR Utrecht
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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25;
99-300 Kutno
Полша

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Чешка република

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 "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

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 ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +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 7800

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 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm 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 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg КОНЦЕНТРАТ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване, преди приготвянето на Docetaxel Teva Pharma предварителен разтвор или Docetaxel Teva Pharma инфузионен разтвор

1. СЪСТАВ

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

2. ОПАКОВКА

Docetaxel Teva Pharma се предлага в еднодозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон Docetaxel Teva Pharma (20 mg) и съответен флакон разтворител за Docetaxel Teva Pharma в блистерна опаковка.

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

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

2.1. Доцетаксел 20 mg флакон

- Флаконът доцетаксел 20 mg е 6 ml е прозрачен стъклен флакон с бромбутилова запушалка и отчупваща се капачка.
- Флаконът доцетаксел 20 mg 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 поради разпенване, полепване по стените на флакона и “мъртвия обем”. Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения 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 на флакон.

2.2. Разтворител за доцетаксел 20 mg флакон:

- Разтворителят за доцетаксел 20 mg флакон е 6 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова гумена запушалка и отчупваща се капачка.
- Разтворителят за доцетаксел 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 Docetaxel Teva Pharma 20 mg концентрат за инфузионен разтвор осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

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

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

2. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

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

- 4.1.1 Ако флаконът се съхранява в хладилник, оставете необходимото количество кутии Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma като наклоните флакона надолу.
- 4.1.3 Инжектирайте цялото съдържание на спринцовката в съответния флакон Docetaxel Teva Pharma.
- 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, съдържащ 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 Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma 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, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за пациента

Docetaxel Teva Pharma 80 mg 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 или 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 Docetaxel Teva Pharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Docetaxel Teva Pharma
3. Как да използвате Docetaxel Teva Pharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Docetaxel Teva Pharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Docetaxel Teva Pharma и за какво се използва

Името на това лекарство е Docetaxel Teva Pharma. Доцетаксел е вещество, което се получава от игличките натисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противораковите лекарства наречени таксоиди.

Docetaxel Teva Pharma Ви е предписан от Вашият лекар за лечение на рак на гърдата, определен вид рак на белия дроб (недребноклетъчен белодробен рак) и рак на простатата:

- За лечение на напреднал рак на гърдата, Docetaxel Teva Pharma може да се прилага самостоятелно.
- За лечение на рак на белите дробове, Docetaxel Teva Pharma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечение на рак на простатата, Docetaxel Teva Pharma се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Docetaxel Teva Pharma

Не трябва да Ви прилагат Docetaxel Teva Pharma, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docetaxel Teva Pharma
- броят на белите Ви кръвни клетки е много нисък
- имате тежко чернодробно заболяване

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Един ден преди приложението на Docetaxel Teva Pharma, ще бъдете помолени 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 Docetaxel Teva Pharma, 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.

Други лекарства и Docetaxel 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 Docetaxel Teva Pharma или другото лекарство може да не действа както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

Бременност, кърмене и фертилитет

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

Docetaxel Teva Pharma **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 Docetaxel Teva Pharma може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението забременеете, незабавно информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Docetaxel Teva Pharma.

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

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да използвате Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma 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 (m^2) и ще определи дозата, която трябва да получите.

Метод и път на въвеждане

Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma. 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 Docetaxel Teva Pharma прилаган самостоятелно са: намаляване броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, възпаление в устата, диария и лесна уморямост.

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

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

- 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.

Болничният персонал ще контролира Вашето състояние по време на лечението.

Информирайте ги незабавно, ако забележите някой от тези ефекти.

Между отделните вливания на Docetaxel Teva Pharma, може да се появят някои от следните нежелани ефекти, като честотата им може да варира в зависимост от комбинацията на лекарствата, която получавате:

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

- 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 слъзоотделяне
- 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)
- 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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- 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).

Нечести (може да засегнат до 1 100 души)

- припадъци
- кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или оток на мястото на инжектиране
- възпаление на дебелото черво, тънките черва, перфорация на червата
- поява на съсиреци.

С неизвестна честота

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух).
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Docetaxel Teva Pharma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Docetaxel Teva Pharma след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и флакона.

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 Docetaxel Teva Pharma концентрат във флакони:

- Активното вещество е доцетаксел. Всеки флакон концентрат съдържа 80 mg доцетаксел. Всеки ml концентрат съдържа 40 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80 и 25,1% т/т безводен етанол.

Какво съдържа флаконът с разтворител:

Вода за инжекции.

Как изглежда Docetaxel Teva Pharma и какво съдържа опаковката

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

Всяка кутия съдържа:

- един прозрачен стъклен флакон от 15 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 Pharma

B.V. Computerweg 10
3542 DR Utrecht
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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25;
99-300 Kutno
Полша

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Чешка република

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 "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

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 ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.

Tél: +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 7800

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 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm 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 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската Агенция по Лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

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

УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg КОНЦЕНТРАТ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване, преди приготвянето на Docetaxel Teva Pharma предварителен разтвор или Docetaxel Teva Pharma инфузионен разтвор.

1. СЪСТАВ

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

2. ОПАКОВКА

Docetaxel Teva Pharma се предлага в еднодозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон Docetaxel Teva Pharma (80 mg) и съответен флакон разтворител за Docetaxel Teva Pharma в блистерна опаковка.

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

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

2.1. Доцетаксел 80 mg флакон

- Флаконът доцетаксел 80 mg е 15 ml е прозрачен, стъклен флакон с бромбутилова запушалка и отчупваща се капачка.
- Флаконът доцетаксел 80 mg 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 поради разпенване, полепване по стените на флакона и “мъртвия обем”. Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения 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 на флакон.

2.2. Разтворител за доцетаксел 80 mg флакон:

- Разтворителят за доцетаксел 80 mg флакон е 15 ml прозрачен стъклен флакон с бромбутилова гумена запушалка и отчупваща се капачка.
- Разтворителят за Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma 80 mg концентрат за инфузионен разтвор осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

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

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

2. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

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

- 4.1.1 Ако флаконът се съхранява в хладилник, оставете необходимото количество кутии Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma като наклоните флакона надолу.
- 4.1.3 Инжектирайте цялото съдържание на спринцовката в съответния флакон Docetaxel Teva Pharma.
- 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, съдържащ 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 Docetaxel Teva Pharma 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 Docetaxel Teva Pharma 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.