

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dosefrez 20 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон с прах съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel) (безводен). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел.

Помощни вещества: разтворителят съдържа 35,4% (т./т.) етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Бял лиофилизиран прах.

Разтворителят е вискозен, бистър и безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

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

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

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

#### Рак на простатата

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

#### Стомашен аденокарцином

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

#### Рак на главата и шията

Dosefrez в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил е показан за индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

#### Препоръчвана доза:

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

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

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

#### Рак на гърдата

При адювантно лечение на операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчаната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  приложен 1 час след доксорубин  $50 \text{ mg/m}^2$  и циклофосфамид  $500 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (TAC режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчаната доза на доцетаксел е  $100 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  се прилага в комбинация с доксорубин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

В комбинация с трастуцумаб, препоръчаната доза на доцетаксел е  $100 \text{ mg/m}^2$  на всеки три седмици, като трастуцумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изследване,

първоначалната инфузия на доцетаксел е започвана на следващия ден след първата доза трастуцумаб. Следващите дози доцетаксел са прилагани незабавно след приключване на инфузията с трастуцумаб, ако предходната доза трастуцумаб е толерирана добре. За дозата и приложението на трастуцумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастуцумаб.

В комбинация с капецитабин, препоръчаната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза  $1\ 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно (в рамките на 30 минути след хранене) в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. За изчисляване дозата на капецитабин съобразно с телесната повърхност, вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин.

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

#### Рак на простатата

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

#### Стомашен аденокарцином

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

#### Рак на глава и шия

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

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия последван от цисплатин  $75 \text{ mg/m}^2$  повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил  $750 \text{ mg/m}^2$  дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат радиотерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия в ден 1 последвана от цисплатин  $100 \text{ mg/m}^2$  като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил  $1\ 000 \text{ mg/m}^2$  дневно като продължителна инфузия за 4 дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиорадиотерапия.

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

#### Корекции на дозата по време на лечение

##### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/шш<sup>3</sup>. При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите  $< 500$  клетки/шш<sup>3</sup> в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от  $100\text{ mg/m}^2$  на  $75\text{ mg/m}^2$  и/или от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза  $60\text{ mg/m}^2$  лечението с доцетаксел трябва да се преустанови.

##### Адювантна терапия при рак на гърдата

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

##### В комбинация с цисплатин

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

##### В комбинация с капецитабин

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

За модификации на дозата на трастуцумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастуцумаб.

##### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $60$  на  $45\text{ mg/m}^2$ . В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво  $> 1\,500$  клетки/шш<sup>3</sup>, а тромбоцитите се възстановят до ниво  $> 100\,000$  клетки/шш<sup>3</sup>. Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персistirат. (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

#### Специални популации:

##### Пациенти с чернодробни увреждания

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

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

##### Педиатрична популация

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

При педиатричната популация употребата на Docetrez няма релевантно значение при индикациите рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

##### Лица в старческа възраст

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, няма специални указания за употреба при лица в старческа възраст.

В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Доцетаксел не трябва да се прилага при пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

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

Противопоказанията за други лекарства при комбиниране с доцетаксел също важат.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Хематология

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

В случай на тежка неутропения ( $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на 7 или повече дни) в хода на терапията с доцетаксел, се препоръчва намаляване на дозата при следващите курсове на лечение или предприемане на подходящи симптоматични мерки (вж. точка 4.2).

При пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (ТСФ), фебрилна неутропения и неутропенична инфекция са възниквали по-рядко, когато пациентите са получавали профилактично G-CSF. Пациентите, лекувани с ТСФ трябва да получават профилактично G-CSF за снижаване на риска от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Пациентите, лекувани с ТСФ трябва да бъдат строго наблюдавани (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 се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, които получават адювантна терапия с 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 мониторирувани 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 инфузии. Реакциите на

свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и бронхоспазъм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми като зачервяване или локални кожни реакции не налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции обаче, като тежка хипотония, бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, налагат незабавно прекратяване на терапията с доцетаксел и подходящо лечение. Пациентите развили тежки реакции на свръхчувствителност не трябва да бъдат подлагани на нов контакт с доцетаксел.

#### Кожни реакции

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

#### Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности като например плеврален излив, перикарден излив и асцит трябва да бъдат строго наблюдавани.

#### Пациенти с чернодробни увреждания

При пациенти лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  като самостоятелен агент, които имат серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например смърт от интоксикация, включително сепсис и гастроинтестинален кръвоизлив, който може да бъде фатален, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, препоръчаната доза на доцетаксел при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е  $75 \text{ mg/m}^2$  и ФЧИ трябва да се извършват преди началото на лечението и преди всеки цикъл (вж. точка 4.2).

При пациентите с нива на серумен билирубин  $>$  ГГН и/или ALT и AST  $>$  3,5 пъти ГГН, едновременно с нива на серумна алкална фосфатаза  $>$  6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, основното клинично изследване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

#### Пациенти с бъбречни увреждания

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

#### Нервна система

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

#### Кардиотоксичност

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



Когато пациентите са кандидати за лечение с доцетаксел в комбинация с трастуцумаб, 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 трастуцумаб.

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

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

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

#### Стомашно-чревни реакции

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на застойна сърдечна недостатъчност по време на лечението и в хода на периода на проследяване.

#### 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

Съотношението полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно дефинирано при междинния анализ (вж. точка 5.1).

#### Лица 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 частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при пациентите в по-напреднала възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.

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

#### Етанол

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg на доза.

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

*In vitro* изследванията 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 прилаган лекарствен продукт не са официално изследвани, *in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините средства като еритромицин, дифенхидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилати, сулфаметоксазол и натриев валпроат не повлияват свързването на доцетаксел с протеините. Освен това, дексаметазон не повлиява свързването на доцетаксел с протеините. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

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

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

Доцетаксел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, едновременно приемащи мощни инхибитори на СУР3А4 (например протеазни инхибитори като ритонавир, азолови антимикотици като кетоконазол или итраконазол). Изпитване за лекарствени взаимодействия, проведено при пациенти, приемащи кетоконазол и доцетаксел показва, че клирънсът на доцетаксел се намалява наполовина от кетоконазола, вероятно защото метаболизмът на доцетаксел включва СУР3А4 като главен (единствен) метаболитен път. Намален толеранс към доцетаксел може да настъпи дори при по-ниски дози.

#### 4.6 Бременност и кърмене

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

Жени в детеродна възраст/контрацепция:

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

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

В неклинични изследвания доцетаксел притежава генотоксични ефекти и може да увреди мъжката фертилност (виж точка 5.3)

Поради това, мъже лекувани с доцетаксел се съветват да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него и да потърсят съвет за консервиране на сперма преди започване на лечението.

Кърмене:

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

#### **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**

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/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> 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 трастуцумаб
- 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 с TAX 316 и GEICAM 9 805 респективно), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастуцумаб са представени нежеланите лекарствени реакции (всички степени) съобщени при  $\geq 10\%$ . Отчетена е повишена честота на сериозни НЛР (40% спрямо 31%) и НЛР степен 4 (34% спрямо 23%) при рамото на комбинация с трастуцумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

#### Нарушения на имунната система

Реакциите на свръхчувствителност обичайно са наблюдавани няколко минути след началото на инфузията на доцетаксел и са били леки до средно тежки. Най-често съобщаваните симптоми са били зачервяване, обрив с или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, задух и треска или втрисане.

Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритема (виж точка 4.4).

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. 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).

#### Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия:

MedDRA-база данни на системо-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (степен $\frac{3}{4}$ , 5,7%, включително	Инфекция свързана със степен 4 неутропения	

	сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	(степен ¾: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 74,6%) Анемия (степен ¾: 8,9%); Фебрилна неутропения	Тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен ¾: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен ¾: 4%) дисгеузия (тежка 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен ¾: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония; Хипертония; Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен ¾: 5,3%); диария (степен ¾: 4%); гадене (степен ¾: 4%); повръщане (степен ¾: 3%)	запек (тежък 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен ¾: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	задръжка на течности (тежка: 6,5%) астения (тежка 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузиране; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		Степен ¾ повишен серумен билирубин (< 5%); Степен ¾ повишена кръвна алкална фосфатаза (< 4%);	

		Степен 3/4 повишена AST (< 3%) G3/4 повишена ALT (< 2%)	
--	--	--	--

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

MedDRA-база данни на 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 подкожната тъкан	алопеция; кожна реакция (степен 3/4: 0,8%)	нарушения на ноктите (тежки: 0,8%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 12,4%); задръжка на течности (тежка: 0,8%); болка	
Изследвания		Степен 3/4 Повишен серумен билирубин (<2%)

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия. Явленията са отзвучали спонтанно в рамките на 3 месеца.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианата на кумулативната доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m<sup>2</sup> и 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

кумулятивната доза: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин:

MedDRA-база данни на системот-органни 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%); Тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (не тежка)	
Съдови нарушения			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 8,1%); Задръжка на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакции в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 Повишен серумен билирубин (<2,5%); Степен 3/4 Повишена серумна алкална фосфатаза (<2,5%)	Степен 3/4 Повишена AST (<1%); Степен 3/4 Повишена ALT (<1%)



Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин

MedDRA-база данни на 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%)	запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); Кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 9,9%); Задръжка на течности (тежка 0,7%); Треска (03/4: 1,2%)	Реакции на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 увеличен ALT (1,3%)	степен 3/4 AST увеличен (0,5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза (0,3%)
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (Степен 3/4: 2,5%)		

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб

MedDRA-база данни на 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	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис; Фаринго-ларингеална болка; Назофарингит; Задух; Кашлица; Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; Диария; Повръщане; Запек; Стоматит; Диспепсия; Коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения; Периферен оток; Треска; Умора; Възпаление на лигавиците; Болка; Грипоподобно заболяване; Гръдна болка; Студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Увеличено тегло	
Изследвания	Повишено тегло	

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<sup>2</sup>

води до неутропения при 97% от пациентите, 76% степен 4, на базата на най-ниската стойност на броя на кръвните клетки. Честотата на фебрилна неутропения/неутропеничен сепсис също е повишена при пациенти лекувани с Нерсертин плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с доцетаксел като монотерапия).

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин

<b>MedDRA-база данни на системно-органични класове</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>
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	Обезводняване (Степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: < 1%); Парестезия (степен 3/4: < 1%)	Замайване; Главоболие (степен 3/4: < 1%); Периферна невропатия
Нарушения на очите	Увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	Диспнея (степен 3/4: 1%); Кашлица (степен 3/4: <1%); Епистаксис (степен 3/4: <1%)
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 18%); Диария (степен 3/4: 14%); Гадене (степен 3/4: 6%); Повръщане (степен 3/4: 4%); Запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) Алопеция (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване на ноктите; Онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 2%); Артралгия (степен 3/4: 1%)	Болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); Болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 3%); Треска (степен 3/4: 1%); умора/ Слабост (степен 3/4: 5%); Периферен оток (степен 3/4: 1%);	Летаргия; Болка
Изследвания		Намалено тегло; Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (9%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон

MedDRA-база данни на системно-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (Степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (Степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (Степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намаление на лявокамерната сърдечна функция (Степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (не тежки)	Ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		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%); Задръжка на течности (тежка 0,6%)	

Адювантна терапия с Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> 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) - общи данни

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%);		

	неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%); фебрилна неутропения неприложимо		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4:<0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4:<0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4:0,1%)	
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	флаш (степен 3/4: 0,5%)	хипотензия (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); запек (степен 3/4: 0,5%);	коремна болка (степен 3/4: 0,4%);	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция степен 3/4: <0,1%); нарушения на кожата (G3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (G3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 10,0%); пирексия (степен 3/4:		

	неприложимо; периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

#### Нарушения на нервната система

Наблюдавана е периферна сензорна невропатия, която продължава по време на периода на проследяване при 12 от 83-те пациенти с периферна сензорна невропатия в края на химиотерапията.

#### Сърдечни нарушения

Съобщена е също застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) при 18 от 1 276 -те пациенти по време на проследявания период. В клинично изпитване със засегнати лимфни възли (TAX316) по един пациент от всяко терапевтично рамо е починал поради сърдечна недостатъчност.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Наблюдавана е алоpecia, която продължава по време на проследяване при 25 от 736- те пациенти с алоpecia в края на химиотерапията.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Наблюдавана е аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 140 пациентки от 251-те пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Периферен оток, който продължава по време на периода на проследяване при 18 пациенти от 112-те пациенти с периферен оток в края на химиотерапията в изпитване TAX 316, докато лимфедем, който продължава, е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти с лимфедем в края на химиотерапията от изпитване GEICAM 9805.

#### Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

За среден период 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 9 805. Не са съобщавани случаи при пациенти, които са на флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

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

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

	<b>Без първична G-CSF профилактика (n = 111) n (%)</b>	<b>С първична G-CSF профилактика (n = 421) n (%)</b>
неутропения (степен 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
фебрилна неутропения	28 (25.2)	23 (5.5)
неутропенична инфекция	14 (12.6)	21 (5.0)
неутропенична инфекция	2 (1.8)	5 (1.2)

(степен 3-4)		
--------------	--	--

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за стомашен аденокарцином

MedDRA-база данни на 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: 11,7%).	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушение на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 1,0%).
Стомашно-чревни нарушения	Диария (степен 3/4: 19,7%); Гадене (степен 3/4: 16%); Стоматит (степен 3/4: 23,7%); Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Запек (степен 3/4: 1,0 %); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (степен 3/4: 4,0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задръжка на течности (тежка/животозастрашаваща: 1%)	

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)

MedDRA-база данни на системено-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (Степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (Степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (не тежка)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (Степен 3/4: 0, 6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замайване	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация; Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушение 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 поглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (степен 3/4: 10,9%)	Обрив със сърбеж; Суха кожа; Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 3,4%); Треска (степен 3/4: 0,6%); Задръжка на течности; Оток		
Изследвания		Повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (ТАХ 324)

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (Степен 3/4: 3,6%);	Неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (Степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 83,5%); Анемия (степен 3/4: 12,4%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%)		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	Замайване (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация	Конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 2,0%)	
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%);	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	

	Езофагит/дисфагия/болка при поглъщане (степен 3/4: 12,0%); Запек (степен 3/4: 0,4%);		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж;	Суша кожа; Десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Летаргия (степен 3/4: 4,0%); Треска (степен 3/4: 3,6%); Задръжка на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Понижено на тегло		Повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

##### Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Много редки случаи на остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром са съобщени в съчетание с доцетаксел, когато е приложен в съчетание с други химиотерапевтични агенти 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 интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

##### Нарушения на имунната система

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

##### Нарушения на нервната система

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

##### Нарушения на очите

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузията на лекарствения продукт и свързани с реакции на свръхчувствителност. Те са обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са съобщавани случаи на лакримация с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълзене.

##### Нарушения на ухото и лабиринта

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

##### Сърдечни нарушения

Съобщени са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### Съдови нарушения

Рядко са съобщени венозни тромбоемболични събития.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко се съобщават остър респираторен дистрес синдром, интерстициална пневмония и белодробна фиброза. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти на съпътстваща радиотерапия.

#### Стомашно-чревни нарушения

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

#### Хепато-билиарни нарушения

Съобщени са много редки случаи на хепатит, понякога фатален, основно при пациенти с предшестващи чернодробни заболявания.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет. Задръжката на течности не е била съпътствана от остри епизоди на олигурия или хипотония. Докладвани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

### **4.9 Предозиране**

Има няколко съобщения за предозиране. Не е известен антидот за предозиране с доцетаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задръжан в специализирано звено и жизнените му функции да бъдат под непосредствено наблюдение. При случаи на предозиране може да се очаква екзацербация на нежеланите събития. Очакваните 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

#### Предклинични данни

Доцетаксел е антинеопластично средство, което действа чрез стимулиране на изграждането на стабилни микротубули от тубулина и инхибира тяхното разпадане, което води до подчертано намаляване на свободния тубулин. Свързването на доцетаксел с микротубулите не променя броя на протофиламентите.

*In vitro* е доказано, че доцетаксел разрушава микротубулната мрежа на клетките, която е от основно значение за жизнените митотични и интерфазни клетъчни функции.

*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, отделящи в прекомерно количество р-гликопротеин, който е кодиран от гена за мултимедикаментозна резистентност. *In vivo* доцетаксел не зависи от схемата и притежава широк спектър експериментална антитуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

### Клинични данни

#### Рак на гърдата

*Dosefrez в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия*

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изследване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациентки с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и KPS  $\geq$  80%, на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1491 пациентки са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> прилаган 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (рамо на TAC), или доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> последван от флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (рамо на FAC). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на едночасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките в рамото на TAC получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентките с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентките получили TAC и 72% от пациентките получили FAC. Извършен е междинен анализ с медиана на проследяване 55 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамото на TAC в сравнение с рамото на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 5 години е намалена при пациентките получаващи TAC в сравнение с получилите FAC (съответно 25% спрямо 32%), т.е. абсолютно снижение на риска със 7% (p = 0,001). Общата преживяемост за 5-годишен период също значително се повишава при TAC в сравнение с FAC (съответно 87% спрямо 81%) т.е. абсолютно снижение на риска от смърт с 6% (p = 0,008). Подгрупите на лекуваните с TAC пациентки са анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

Подгрупа пациентки	Брой пациентки	Преживяемост без заболяване			Обща преживяемост		
		Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =	Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =
<b>Брой положителни възли</b>							
Общо	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

На етапа на междинния анализ преимуществото на ТАС не беше доказано при пациентки с 4 и повече положителни възли (37% от популацията). Изглежда, че ефектът е по-слабо подчертан отколкото при пациенти с 1-3 положителни възли. На този етап на анализ, съотношението полза/риск не беше напълно дефинирано при пациенти с 4 и повече положителни възли.

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

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

1 060 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), или доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup>, последван от флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (521 пациенти във FАС рамото), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1 998 в St. Gallen (големина на тумора >2 cm и/или отрицателни ER и PR и/или висока хистологична/ядрена степен (степен 2 до 3) и/или възраст <35 години). И двата режима са прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. доцетаксел е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарства са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна радиотерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали FАС.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-висока преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с FАС рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с FАС. (коефициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните ТАС пациенти, сравнени с FАС (коефициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS е било статистически незначимо между двете групи.

Анализирани са подгрупи на ТАС- лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (вж. таблицата по-долу):

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

подгрупи пациенти	брой пациенти в ТАС групата	преживяемост, свободна от заболяване	
		коефициент на риск*	95% CI
<b>общо</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>възрастова категория 1</b>	260	0.67	0.43-1.05
<50 години	279	0.67	0.43-1.05
≥50 години			
<b>възрастова категория 2</b>	42	0.31	0.11-0.89
<35 години	497	0.73	0.52-1.01
≥35 години			
<b>хормонален рецепторен статус</b>			
отрицателно	195	0.7	0.45-1.1
положително	344	0.62	0.4-0.97
<b>големина на тумора</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>хистологична степен</b>			
степен 1 (включително неоценена степен)	64	0.79	0.24-2.6
степен 2	216	0.77	0.46-1.3
степен 3	259	0.59	0.39-0.9
<b>менопаузално състояние</b>			
пре-менопауза	285	0.64	0.40-1
пост-менопауза	254	0.72	0.47-1.12

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

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

подгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	коefficient на риск (ТАС/ФАС) (95% CI)	р-стойност
отговаря на релативните критерии за химиотерапия <sup>a</sup>				
Да	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Не	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

ТАС = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

ФАС = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

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

Установеният coefficient на риск използва пропорционалния модел на Cox за риска с лечебна група като фактор.

#### *Docetaxel като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчвания дозов режим от 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици са проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

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

При пациентките неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията mitomycin C и vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> на всеки 6 седмици и 6 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел  $100 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия или паклитаксел  $175 \text{ mg/m}^2$  като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици.

Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25%,  $p = 0,10$ ), доцетаксел удължи медианата на времето до прогресия (24,6 седмици спрямо 15,6 седмици;  $p < 0,01$ ) и медианата на преживяемост (15,3 месеца спрямо 12,7 месеца;  $p = 0,03$ ). Повече нежелани събития от степен 3/4 са наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%) в сравнение с паклитаксел (23,0%).

#### *Docetaxel в комбинация с доксорубицин*

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

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

По време на това изследване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 30\%$  (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт е настъпила при 1 пациент в рамо АТ (застойна сърдечна недостатъчност) и при 4 пациенти в рамо АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност). И в двете групи качеството на живот измерено чрез въпросника EORTC е сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

#### *Docetaxel в комбинация с трастуцумаб*

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



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

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

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

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

#### *Docetaxel в комбинация с капецитабин*

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

#### Недребноклетъчен белодробен рак

##### *Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия*

По време на проучване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиевидни аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването лекарства (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> в сравнение с тези на НПГ. Общата степен на повлияване е 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

##### *Docetaxel в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти*

По време на изследване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m<sup>2</sup> приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis). Данните за преживяемост, медиана на времето до прогресия и степента на повлияване за двете рамена на проучването са представени в следната таблица:

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

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

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

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

#### Рак на простатата

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

- Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m<sup>2</sup> приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

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

Пациентите получавали доцетаксел на всеки три седмици демонстрират значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с тези лекувани с митоксантрон. Увеличението на

преживяемостта наблюдавано в рамото на ежеседмично прилагания доцетаксел не е значимо в сравнение с контролното рамо на митоксантрон.

Крайните точки за ефикасност при рамената на доцетаксел спрямо контролното рамо са резюмирани в следната таблица:

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9 (17,0 - 21,2)	17,4 (15,7 - 19,0)	16,5 (14,4 - 18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Коефициент на риск:	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
p-стойност†*			
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4 (39,5 - 51,3)	47,9 (41,9 - 53,9)	31,7 (26,4 - 37,3)
95% CI	0,0005	< 0,0001	--
p-стойност*			
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4 (27,1 - 42,7)	31,2 (24,0 - 39,1)	21,7 (15,5 - 28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
p-стойност*			
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1 (7,2 - 18,6)	8,2 (4,2 - 14,2)	6,6 (3,0 - 12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
p-стойност*			

†Стратифициран тест за логаритмично подреждане

\* Доверителна вероятност = 0,0175

\*\*PSA: Простата-специфичен антиген

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

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

### Стомашен аденокарцином

Проведено е многоцентрово, отворено, рандомизирано изследване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроэзофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (Т) (75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) в комбинация с цисплатин (С) (75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (F) (750 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3 седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF

рамото. Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намаляването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP ( $p = 0,0004$ ) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга ( $p = 0,0201$ ) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на пациенти със стомашен аденокарцином

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

\*Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване (TAX323). При това изследване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от

5-флуоруорацил (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ( $\geq 25\%$  редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не е прогресирало са получили радиотерапия (КТ), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (ТРФ/РТ). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  последван от 5-флуоруорацил (F)  $1\ 000 \text{ mg/m}^2$  на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ( $\geq 25\%$  редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не е прогресирало са получили радиотерапия (РТ), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/РТ).

Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след радиотерапията. Пациентите в ТРФ рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), е значително по-дълга при ТРФ рамото сравнено с PF рамото,  $p = 0,0042$  (медиана на PFS: съответно 11,4 спрямо 8,3 месеца) с обща медиана на времето за проследяване 33,7 месеца. Медианата на общата преживяемост също е значително по-висока в полза на ТРФ рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

<b>Крайна точка</b>	<b>Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването  [химиотерапия +/- радиотерапия]%  (95% CI)  ***p-стойност	72.3 (65,1-78,8)	58.6 (51,0-65,8)
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± радиотерапия (месеци) (95% CI)	n=128  15.7 (13,4-24,6)	n=106  11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-FU  
\*Сох модел (корекция за мястото на първичния тумор, T и N клинични стадии и PSWHO)

\*\* Логаритмично трансформиран ренков тест

\*\*\* Chi-square тест

### *Параметри на качеството на живот*

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

### *Клинично значими параметри*

Скалата за оценка на статуса относно подскарлите, за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF. Медианата на времето до първо влошаване по C30 е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Показателят за интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- **Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)**

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено изследване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Проучваната популация включва пациенти с практически невъзможно хирургично отстраняване на заболяването, пациенти с малка вероятност за хирургично лечение и пациенти при които се цели запазване на органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите.

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  на ден за 5 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT).

Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на радиотерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy).

Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (O8), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков,тест,  $p = 0,0058$ ) при доцетаксел-съдържащата схема сравнено с PF (медиана на O8: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност в сравнение с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54-0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран ренков,тест,  $p = 0,004$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m<sup>2</sup> по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлуks на доцетаксел от периферния компартимент. След прилагане на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности за тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m<sup>2</sup> и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <sup>14</sup>C-доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията



чрез урината и изпражненията отговаря съответно на 6% и 75% от приложеното радиоактивно вещество. Около 80% от полученото в изпражненията радиоактивно вещество се екскретира по време на първите 48 часа под формата на един главен неактивен метаболит и 3 второстепенни неактивни метаболита и много малки количества непроменен лекарствен продукт.

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри определени чрез модела са много близки до тези получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента. При малък брой пациенти ( $n = 23$ ) с клинични данни от биохимичните изследвания сочещи леко до умерено увреждане на чернодробната функция ( $ALT, AST \geq 1,5$  пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза  $\geq 2,5$  пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2). Клирънсът на доцетаксел не е променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като няма данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

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.

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

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

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е 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 предизвиква мутагенност при теста на Ames и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Разтворител:

Етанол, безводен

Полисорбат 80

## 6.2 Несъвместимости

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

Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.

## 6.3 Срок на годност

### Флакон

24 месеца

### Предварителен разтвор

Предварителният разтвор съдържа 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва веднага след приготвяне.

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване на предварителния разтвор за 8 часа при температура на съхранение или от 2°C до 8°C, или под 25°C, а на крайния инфузионен разтвор за 4 часа при температура под 25°C.

От микробиологична гледна точка, предварителният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на 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 разтварянето и последващото разреждане не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

## 6.5 Данни за опаковката

### Docefrez 20 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

#### Флакон с прах:

5 ml флакон (безцветно стъкло тип I) със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с тъмнозелена алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

#### Флакон с разтворител:

1 ml флакон (безцветно стъкло тип I) със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с тъмносиня алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Всяка картонена опаковка съдържа:

- един едnodозов флакон прах с 20 mg доцетаксел (плюс 22% излишък: 24,4 mg) и
- един едnodозов флакон разтворител с 1 ml разтворител за Docefrez

Излишъкът е за да се гарантира, че след разреждане с целия обем от придружаващия флакон с разтворител, минималният екстрахируем обем на разтворения концентрат, съдържащ съответно 20 mg или 80 mg доцетаксел, може да бъде изтеглен от флакона.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както при други потенциално цитотоксични съединения, е необходимо повишено внимание при приготвяне на разтвори с доцетаксел. Необходимо е използване на подходяща асептична техника при всички стъпки.

Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с кожата, незабавно промийте обилно със сапун и вода. Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с лигавици, незабавно промийте обилно с вода.

И разтвореният концентрат и инфузионният разтвор трябва да бъдат огледани визуално преди употреба. Всеки съдържащ утайка разтвор трябва да бъде изхвърлен.

**Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.**

**Docefrez прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба.**

### Инструкции за разтваряне

За получаване на необходимата за пациента доза може да е необходим повече от един флакон. Например, за доза от 140 mg доцетаксел са необходими една опаковка 80 mg и три опаковки 20 mg. Необходимото количество флакони с Docefrez прах трябва да бъдат оставени да достигнат стайна температура (между 15°C - 25°C) в продължение на 5 минути.

С помощта на спринцовка с игла, цялото съдържание на съответния флакон с разтворител за Docefrez трябва да бъде изтеглено и инжектирано в съответните флакони с Доцефрез прах. Разклатете добре за пълно разтваряне на праха (прахът ще се разтвори за по-малко от 90 секунди).

Предварителният разтвор съдържа приблизително 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва веднага след приготвяне.

### Приготвяне на инфузионния разтвор

След разтваряне, всеки флакон съдържа екстрахируем обем от около 0,84 ml концентрат, съответстващ на приблизително 20 mg доцетаксел.

Обемът концентрат (24,4 mg/ml доцетаксел), съответстващ на необходимата доза (mg) за пациента, трябва да бъде изтеглен (от съответния брой флакони) с помощта на градуирани спринцовки с игла.

Този обем концентрат трябва да бъде инжектиран в 250 ml инфузионен сак или бутилка, съдържаща или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Ако се изисква доза, по-голяма от 200 mg доцетаксел, трябва да се използва инфузионен носител с по-голям обем, така че в крайният инфузионен разтвор концентрацията да не превишава 0,74 mg/ml доцетаксел.

Разтворът в инфузиония сак или бутилка трябва да позволява ръчно разбъркване чрез разклащане.

### Начин на приложение

Инфузионният разтвор доцетаксел трябва да се използва в рамките на 4 часа и да бъде приложен асептично под формата на 1-часова инфузия при стайна температура и нормално осветление.

#### Изхвърляне

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия  
tel: +31-23-5685501  
fax: +31-23-5685505

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

EU/1/10/630/001

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

Дата на първо разрешение: 10 май 2010

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Docefrez 80 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон с прах съдържа 80 mg доцетаксел (docetaxel) (безводен).  
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел.

Помощни вещества: разтворителят съдържа 35,4% (т./т.) етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял лиофилизиран прах.

Разтворителят е вискозен, бистър и безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

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

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

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

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

#### Рак на простатата

DOCEFREZ в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактен метастатичен рак на простатата.

#### Стомашен аденокарцином

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

#### Рак на главата и шията

DOCEFREZ в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил е показан за индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

#### Препоръчвана доза:

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

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

Доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици.

#### Рак на гърдата

При адювантно лечение на операбилен рак на гърдата със засягане на лимфните възли и без засягане на лимфните възли, препоръчваната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (TAC режим) (вж. също Корекции на дозата по време на лечение). За лечение на пациентки с локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия. При лечение от първи ред, доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> се прилага в комбинация с доксорубин (50 mg/m<sup>2</sup>).

В комбинация с трастуцумаб, препоръчваната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup>

на всеки три седмици, като трастуцумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване, първоначалната инфузия на доцетаксел е започвана на следващия ден след първата доза трастуцумаб. Следващите дози доцетаксел са прилагани незабавно след приключване на инфузията с трастуцумаб, ако предходната доза трастуцумаб е толерирана добре. За дозата и приложението на трастуцумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастуцумаб.

В комбинация с капецитабин, препоръчаната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици заедно с капецитабин в доза  $1\ 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно (в рамките на 30 минути след хранене) в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. За изчисляване дозата на капецитабин съобразно с телесната повърхност, вижте Кратката характеристика на продукта капецитабин.

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

#### Рак на простатата

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

#### Стомашен аденокарцином

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

#### Рак на глава и шия

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

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия последван от цисплатин  $75 \text{ mg/m}^2$  повече от 1 час, в ден първи, последвани от 5-флуороурацил  $750 \text{ mg/m}^2$  дневно като непрекъсната инфузия за пет дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 4 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат радиотерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчаната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова инфузия в ден 1 последвана от цисплатин  $100 \text{ mg/m}^2$  като 30-минутна до 3-часова инфузия, последвани от 5-флуороурацил  $1\ 000 \text{ mg/m}^2$  дневно като продължителна инфузия за 4 дни. Тази схема се прилага на всеки 3 седмици за 3 цикъла. След химиотерапия, пациентите трябва да получат химиорадиотерапия.

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

#### Корекции на дозата по време на лечение

##### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите  $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с доцетаксел, дозата на доцетаксел трябва да се намали от  $100\text{ mg/m}^2$  на  $75\text{ mg/m}^2$  и/или от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза  $60\text{ mg/m}^2$  лечението с доцетаксел трябва да се преустанови.

##### Адювантна терапия при рак на гърдата

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

##### В комбинация с цисплатин

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

##### В комбинация с капецитабин

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

За модификации на дозата на трастуцумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастуцумаб.

##### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $60$  на  $45\text{ mg/m}^2$ . В случай на тромбоцитопения Степен 4, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  на  $60\text{ mg/m}^2$ . Пациентите на трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с доцетаксел, докато неутрофилите се възстановят до ниво  $> 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ , а тромбоцитите се възстановят до ниво  $> 100\,000$  клетки/ $\text{mm}^3$ . Преустановете лечението, ако тези токсични реакции персistirат. (вж. точка 4.4).



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

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

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

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

#### Специални популации:

##### Пациенти с чернодробни увреждания

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

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

##### Педиатрична популация

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

При педиатричната популация употребата на Docetrez няма релевантно значение при индикациите рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином.

##### Лица в старческа възраст

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, няма специални указания за употреба при лица в старческа възраст.

В комбинация с капецитабин, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин на 75% (вж. Кратката характеристика на продукта капецитабин).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Доцетаксел не трябва да се прилага при пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

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

Противопоказанията за други лекарства при комбиниране с доцетаксел също важат.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана лекарствена реакция на доцетаксел. Най-ниските нива на неутрофилите се явяват при медиана 7 дни, но този период може да е по-къс при пациенти с агресивна предходна терапия. При всички пациенти получаващи доцетаксел трябва да се извършва често проследяване на пълната кръвна картина. Пациентите могат да получат следващ курс с доцетаксел когато неутрофилите се възстановят до ниво  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^2$  (вж. точка 4.2).

В случай на тежка неутропения ( $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на 7 или повече дни) в хода на терапията с доцетаксел, се препоръчва намаляване на дозата при следващите курсове на лечение или предприемане на подходящи симптоматични мерки (вж. точка 4.2).

При пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (TCF), фебрилна неутропения и неутропенична инфекция са възниквали по-рядко, когато пациентите са получавали профилактично G-CSF. Пациентите, лекувани с TCF трябва да получават профилактично G-CSF за снижаване на риска от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Пациентите, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8).

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

### Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят в рамките на няколко минути след започване на инфузията с доцетаксел, поради което е необходимо наличието на оборудване за лечение на хипотония и бронхоспазъм. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, незначителните симптоми като зачервяване или локални кожни реакции не налагат прекъсване на терапията. Тежките реакции обаче, като тежка хипотония, бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, налагат незабавно прекратяване на терапията с доцетаксел и подходящо лечение. Пациентите развили тежки реакции на свръхчувствителност не трябва да бъдат подлагани на нов контакт с доцетаксел.

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

### Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности като например плеврален излив, перикарден излив и асцит трябва да бъдат строго наблюдавани.

### Пациенти с чернодробни увреждания

При пациенти лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  като самостоятелен агент, които имат серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН едновременно със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например смърт от интоксикация, включително сепсис и гастроинтестинален кръвоизлив, който може да бъде фатален, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, препоръчаната доза на доцетаксел при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е  $75 \text{ mg/m}^2$  и ФЧИ трябва да се извършват преди началото на лечението и преди всеки цикъл (вж. точка 4.2).

При пациентите с нива на серумен билирубин  $>$  ГГН и/или ALT и AST  $>$  3,5 пъти ГГН, едновременно с нива на серумна алкална фосфатаза  $>$  6 пъти ГГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, основното клинично изследване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

### Пациенти с бъбречни увреждания

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

### Нервна система

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

### Кардиотоксичност

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

Когато пациентите са кандидати за лечение с доцетаксел в комбинация с трастуцумаб, 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 трастуцумаб.

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

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

##### Усложнена неутропения

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

##### Стомашно-чревни реакции

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

##### Застойна сърдечна недостатъчност

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на застойна сърдечна недостатъчност по време на лечението и в хода на периода на проследяване.

##### 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

Съотношението полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно дефинирано при междинния анализ (вж. точка 5.1).

##### Лица 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 частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при пациентите в по-напреднала възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са

възникнали с честота > 10% по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.

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

#### Етанол

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg на доза.

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

*In vitro* изследванията 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, 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 прилаган лекарствен продукт не са официално изследвани,

*in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините средства като еритромицин, дифенхидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилати, сулфаметоксазол и натриев валпроат не повлияват свързването на доцетаксел с протеините. Освен това, дексаметазон не повлиява свързването на доцетаксел с протеините. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

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

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

Доцетаксел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, едновременно приемащи мощни инхибитори на CYP3A4 (например протеазни инхибитори като ритонавир, азолови антимиотици като кетоконазол или итраконазол). Изпитване за лекарствени взаимодействия, проведено при пациенти, приемащи кетоконазол и доцетаксел показва, че клирънсът на доцетаксел се намалява наполовина от кетоконазола, вероятно защото метаболизмът на доцетаксел включва CYP3A4 като главен (единствен) метаболитен път. Намален толеранс към доцетаксел може да настъпи дори при по-ниски дози.

### **4.6 Бременност и кърмене**

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

Жени в детеродна възраст/контрацепция:

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

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

В неклинични изследвания доцетаксел притежава генотоксични ефекти и може да увреди мъжката фертилност (виж точка 5.3)

Поради това, мъже лекувани с доцетаксел се съветват да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него и да потърсят съвет за консервиране на сперма преди започване на лечението.

Кърмене:

Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в кърмата.

Следователно, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати през цялото време на терапията с доцетаксел.

#### **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**

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/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> 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 трастуцумаб
- 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 с TAX 316 и GEICAM 9 805 респективно), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции). 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

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

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

Следните нежелани лекарствени реакции са често наблюдавани с доцетаксел:

#### Нарушения на имунната система

Реакциите на свръхчувствителност обичайно са наблюдавани няколко минути след началото на инфузията на доцетаксел и са били леки до средно тежки. Най-често съобщаваните симптоми са били зачервяване, обрив с или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, задух и треска или втрисане.

Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритема (вж точка 4.4).

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузиране са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. 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).

Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия

MedDRA-база данни на системено-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%)	Инфекция свързана със степен 4 неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 4: 74,6%) Анемия (степен 3/4: 8,9%); Фебрилна неутропения	Тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%) дисгеузия (тежка 0,07%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Хипотония; Хипертония; Кръвоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък 0,2%); коремна болка (тежка 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на	задръжка на течности (тежка: 6,5%) астения	реакции на мястото на инфузиране; гръдна	



приложение	(тежка 11,2%); болка	болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		Степен 3/4 повишен серумен билирубин (< 5%); Степен 3/4 повишена кръвна алкална фосфатаза (< 4%); Степен 3/4 повишена AST (< 3%) G3/4 повишена ALT (< 2%)	

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия. Явленията са отзвучали спонтанно в рамките на 3 месеца.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Медианата на кумулативната доза до прекратяване на лечението е била повече от 1 000 mg/m<sup>2</sup> и 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/m<sup>2</sup>) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (медиана на кумулативната доза: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); при някои пациенти, обаче, е съобщено в ранните курсове на лечението.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия

<b>MedDRA-база данни на системно-органи класове</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>
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 подкожната тъкан	алопеция; кожна реакция (степен 3/4: 0,8%)	нарушения на ноктите (тежки: 0,8%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 12,4%); задръжка на течности (тежка: 0,8%); болка	
Изследвания		Степен 3/4 Повишен серумен билирубин (<2%)

Docofrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин

MedDRA-база данни на системот-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%); Тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (не тежка)	
Съдови нарушения			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 8,1%); Задръжка на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакции в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 Повишен серумен билирубин (<2,5%); Степен 3/4 Повишена серумна алкална фосфатаза (<2,5%)	Степен 3/4 Повишена AST (<1%); Степен 3/4 Повишена ALT (<1%)
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност; Аритмия (не тежка)	

Съдови нарушения			Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 5%); Стоматит (степен 3/4: 7,8%); Диария (степен 3/4: 6,2%); Повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки 0,4%); кожна реакция (без тежки)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 8,1%); Задръжка на течности (тежка 1,2%); Болка	Реакции в мястото на инфузия	
Изследвания		Степен 3/4 Повишен серумен билирубин (<2.5%); Степен 3/4 Повишена серумна алкална фосфатаза (<2.5%)	Степен 3/4 Повишена AST (<1%); Степен 3/4 Повишена ALT (<1%)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин:

MedDRA-база данни на 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	Свърхчувствителност (степен 3/4: 2,5%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 3,7%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 0,7%)	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		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%)	запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (тежки: 0,7%); Кожни реакции (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (тежка 0,5%)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (тежка 9,9%); Задръжка на течности (тежка 0,7%); Треска (03/4: 1,2%)	Реакции на мястото на инфузия; Болка	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 увеличен ALT (1,3%)	степен 3/4 AST увеличен (0,5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб:

<b>MedDRA-база данни на системно-органични класове</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4:32%); Фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис; Фаринго-ларингеална болка; Назофарингит; Задух; Кашлица; Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; Диария; Повръщане; Запек; Стоматит; Диспепсия; Коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения; Периферен оток; Треска; Умора; Възпаление на лигавиците; Болка; Грипоподобно заболяване; Гръдна болка; Студени тръпки	Летаргия
Изследвания	Увеличено тегло	

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<sup>2</sup> води до неутропения при 97% от пациентите, 76% степен 4, на базата на най-ниската стойност на броя на кръвните клетки. Честотата на фебрилна неутропения/неутропеничен сепсис също е

повишена при пациенти лекувани с Негсертin плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с доцетаксел като монотерапия).

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин

MedDRA-база данни на системно-органи 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	Обезводняване (Степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (степен 3/4: < 1%); Парестезия (степен 3/4: < 1%)	Замайване; Главоболие (степен 3/4: < 1%); Периферна невропатия
Нарушения на очите	Увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	Диспнея (степен 3/4: 1%); Кашлица (степен 3/4: <1%); Епистаксис (степен 3/4: <1%)
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит (степен 3/4: 18%); Диария (степен 3/4: 14%); Гадене (степен 3/4: 6%); Повръщане (степен 3/4: 4%); Запек (степен 3/4: 1%); Коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	Горна коремна болка; Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) Алопеция (степен 3/4: 6%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	Дерматит; Еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); Обезцветяване на ноктите; Онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (степен 3/4: 2%); Артралгия (степен 3/4: 1%)	Болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); Болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения (степен 3/4: 3%); Треска (степен 3/4: 1%); умора/ Слабост (степен 3/4: 5%); Периферен оток (степен 3/4: 1%);	Летаргия; Болка
Изследвания		Намалено тегло; Степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (9%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон

MedDRA-база данни на системо-органи класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекции (Степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (Степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (Степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		Намаление на лявокамерната сърдечна функция (Степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис (степен 3/4: 0%); Диспнея (степен 3/4: 0,6%); Кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 2,4%); Диария (степен 3/4: 1,2%); Стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); Повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция; Нарушения на ноктите (не тежки)	Ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		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%); Задръжка на течности (тежка 0,6%)	



Адjuвантна терапия с Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид при пациентки с рак на гърдата със засягане на лимфните възли (TAX 316) и без засягане на лимфните възли (GEICAM 9805) - общи данни

MedDRA-база данни на системено-органни класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани Реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 2,4%); неутропенична инфекция (степен 3/4: 2,7%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (степен 3/4: 3,0%); неутропения (степен 3/4: 59,2%); тромбоцитопения (степен 3/4: 1,6%); фебрилна неутропения неприложимо		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1,5%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: 0,6%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4:<0,1%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)	синкоп (степен 3/4: 0%) невротоксичност (степен 3/4: 0%) сомнолентност (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите	конюнктивит (степен 3/4:<0,1%)	увеличена лакримация (степен 3/4:0,1%)	
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,2%)	
Съдови нарушения	флаш (степен 3/4: 0,5%)	хипотензия (степен 3/4: 0%) флебит (степен 3/4: 0%)	лимфедем (степен 3/4: 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица (степен 3/4: 0%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5,0%); стоматит (степен 3/4: 6,0%); повръщане (степен 3/4: 4,2%) диария (степен 3/4: 3,4%); запек (степен 3/4: 0,5%);	Коремна болка (Степен 3/4:0,4%)	
Нарушения на кожата	алопеция степен 3/4:		

и подкожната тъкан	<0,1%); нарушения на кожата (G3/4: 0,6%) нарушения на ноктите (G3/4: 0,4%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	миалгия (степен 3/4: 0,7%); артралгия (степен 3/4: 0,2%)		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея (степен 3/4: неприложимо)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 10,0%); пирексия (степен 3/4: неприложимо); периферен оток (степен 3/4: 0,2%)		
Изследвания		увеличаване на теглото (степен 3/4: 0%); намаляване на теглото (степен 3/4: 0,2%)	

#### Нарушения на нервната система

Наблюдавана е периферна сензорна невропатия, която продължава по време на периода на проследяване при 12 от 83-те пациенти с периферна сензорна невропатия в края на химиотерапията.

#### Сърдечни нарушения

Съобщена е също застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) при 18 от 1 276 -те пациенти по време на проследявания период. В клинично изпитване със засегнати лимфни възли (TAX316) по един пациент от всяко терапевтично рамо е починал поради сърдечна недостатъчност.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Наблюдавана е алопеция, която продължава по време на проследяване при 25 от 736- те пациенти с алопеция в края на химиотерапията.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Наблюдавана е аменорея, която продължава по време на периода на проследяване при 140 пациентки от 251-те пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Периферен оток, който продължава по време на периода на проследяване при 18 пациенти от 112-те пациенти с периферен оток в края на химиотерапията в изпитване TAX 316, докато лимфедем, който продължава е бил наблюдаван при 4 от 5 пациенти с лимфедем в края на химиотерапията от изпитване GEICAM 9805.

#### Остра левкемия/миелодиспластичен синдром

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 9 805. Не са съобщавани случаи при пациенти, които са на флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

Таблицата по-долу показва, че честотата на 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 9 805)

	<b>Без първична G-CSF профилактика (n = 111) n (%)</b>	<b>С първична G-CSF профилактика (n = 421) n (%)</b>
неутропения (степен 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
фебрилна неутропения	28 (25.2)	23 (5.5)
неутропенична инфекция	14 (12.6)	21 (5.0)
неутропенична инфекция (степен 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за стомашен аденокарцином

<b>MedDRA-база данни на системно-органи класове</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани Реакции</b>
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	Свърхчувствителност (Степен 3/4: 1,7%).	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (Степен 3/4: 11,7%).	
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	Замайване (степен 3/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		Увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушение 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%);	Запек (степен 3/4: 1,0 %); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%);

	Повръщане (степен 3/4: 14,3%)	Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (степен 3/4: 4,0%)	Обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); Нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задръжка на течности (тежка/животозастрашаваща: 1%)	

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на 0-С8Р. 0-С8Р е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато пациентите са получили профилактично 0-С8Р, при 15,6% и 12,9% от пациентите без профилактичен 0-С8Р (вж. точка 4.2).

#### Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани Реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (Степен 3/4: 6,3%); Неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (Степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 76,3%); Анемия (степен 3/4: 9,2%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 5,2%)	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (не тежка)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (Степен 3/4: 0, 6%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия; Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,6%)	Замайване	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация;	

		Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушение 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 поглъщане (степен 3/4: 0,6%); Коремна болка; Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (степен 3/4: 10,9%)	Обрив със сърбеж; Суха кожа; Ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Летаргия (степен 3/4: 3,4%); Треска (степен 3/4: 0,6%); Задръжка на течности; Оток		
Изследвания		Повишено телло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)

MedDRA-база данни на системо-органични класове	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Инфекция (Степен 3/4: 3,6%);	Неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Ракова болка (Степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (степен 3/4: 83,5%); Анемия (степен 3/4: 12,4%); Тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%)		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на	Анорексия (степен		

метаболизма и храненето	3/4:12,0%)		
Нарушения на нервната система	Дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); Периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	Замайване (степен 3/4: 2,0%); Периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		Увеличена лакримация	Конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		Аритмия (степен 3/4: 2,0%)	
Съдови нарушения			Венозни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Гадене (степен 3/4: 13,9%); Стоматит (степен 3/4: 20,7%); Повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); Езофагит/дисфагия/болка при поглъщане (степен 3/4: 12,0%); Запек (степен 3/4: 0,4%);	Диспепсия (степен 3/4: 0,8%); Стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); Стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (степен 3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж;	Суха кожа; Десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Летаргия (степен 3/4: 4,0%); Треска (степен 3/4: 3,6%); Задръжка на течности (степен 3/4: 1,2%); Оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	Понижено на тегло		Повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

##### Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Много редки случаи на остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром са съобщени в съчетание с доцетаксел, когато е приложен в съчетание с други химиотерапевтични агенти 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 интравазална коагулация (ДИК), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

#### Нарушения на имунната система

Съобщени са няколко случая на анафилактичен шок, понякога фатални.

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на очите

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на свръхчувствителност. Те са обратими след прекратяване на инфузията. Рядко са съобщавани случаи на лакримация с или без конюнктивит, както и случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно сълзене.

#### Нарушения на ухото и лабиринта

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

#### Сърдечни нарушения

Съобщени са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### Съдови нарушения

Рядко са съобщени венозни тромбоемболични събития.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко се съобщават остър респираторен дистрес синдром, интерстициална пневмония и белодробна фиброза. Съобщават се редки случаи на радиационен пневмонит при пациенти на съпътстваща радиотерапия.

#### Стомашно-чревни нарушения

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

#### Хепато-билиарни нарушения

Съобщени са много редки случаи на хепатит, понякога фатален, основно при пациенти с предшестващи чернодробни заболявания.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет. Задръжката на течности не е била съпътствана от остри епизоди на олигурия или хипотония. Докладвани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

## **4.9 Предозиране**

Има няколко съобщения за предозирание. Не е известен антидот за предозирание с доцетаксел. В случай на предозирание, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и жизнените му функции да бъдат под непосредствено наблюдение. При случаи на предозирание може да се очаква ексацербация на нежеланите събития. Очакваните първични усложнения от предозиранието се състоят в потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит. Възможно най-бързо след откриване на предозиранието, пациентът трябва да получи 0-С8Р 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.

#### Предклинични данни

Доцетаксел е антинеопластично средство, което действа чрез стимулиране на изграждането на стабилни микротубули от тубулина и инхибира тяхното разпадане, което води до подчертано намаляване на свободния тубулин. Свързването на доцетаксел с микротубулите не променя броя на протофиламентите.

*In vitro* е доказано, че доцетаксел разрушава микротубулната мрежа на клетките, която е от основно значение за жизнените митотични и интерфазни клетъчни функции.

*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, отделящи в прекомерно количество р-гликопротеин, който е кодиран от гена за мултимедикаментозна резистентност. *In vivo* доцетаксел не зависи от схемата и притежава широк спектър експериментална антитуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

#### Клинични данни

##### Рак на гърдата

*Dosefreq* в комбинация с оксорубицин и циклофосфамид: адювантна терапия

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

Данните от многоцентровото, открито, рандомизирано изследване подкрепят употребата на доцетаксел за адювантно лечение на пациентки с операбилен, със засягане на лимфните възли, рак на гърдата и  $KPS \geq 80\%$ , на възраст между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1491 пациентки са рандомизирани да получават или доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  прилаган 1 час след доксорубицин  $50 \text{ mg/m}^2$  и циклофосфамид  $500 \text{ mg/m}^2$  (рамо на ТАС), или доксорубицин  $50 \text{ mg/m}^2$  последван от флуороурацил  $500 \text{ mg/m}^2$  и циклофосфамид  $500 \text{ mg/m}^2$  (рамо на FАС). И двете схеми са прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. Доцетаксел е прилаган под формата на едночасова инфузия, всички останали лекарствени продукти са прилагани под формата на интравенозен



болус на всеки първи ден. G-CSF е прилаган като вторична профилактика при пациентки развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентките в рамките на ТАС получават антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете рамена, след последния цикъл химиотерапия, пациентките с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получават тамоксифен 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия е предписана съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и е проведена при 69% от пациентките получили ТАС и 72% от пациентките получили ФАС. Извършен е междинен анализ с медиана на проследяване 55 месеца. Демонстрирана е значително по-голяма преживяемост без заболяване в рамките на ТАС в сравнение с рамките на ФАС. Честотата на рецидивите в рамките на 5 години е намалена при пациентките получаващи ТАС в сравнение с получените ФАС (съответно 25% спрямо 32%), т.е. абсолютно снижение на риска със 7% (p = 0,001). Общата преживяемост за 5-годишен период също значително се повишава при ТАС в сравнение с ФАС (съответно 87% спрямо 81%) т.е. абсолютно снижение на риска от смърт с 6% (p = 0,008). Подгрупите на лекуваните с ТАС пациентки са анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

Подгрупа пациентки	Брой пациентки	Преживяемост без заболяване			Обща преживяемост		
		Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =	Коефициент на риск*	95% доверителен интервал (CI)	p =
<b>Брой положителни възли</b>							
Общо	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

На етапа на междинния анализ преимуществото на ТАС не беше доказано при пациентки с 4 и повече положителни възли (37% от популацията). Изглежда, че ефектът е по-слабо подчертан отколкото при пациенти с 1-3 положителни възли. На този етап на анализ, съотношението полза/риск не беше напълно дефинирано при пациенти с 4 и повече положителни възли.

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

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

1 060 пациенти са рандомизирани да получават или доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамките), или доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup>, последван от флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (521 пациенти във ФАС рамките), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1 998 в St. Gallen (големина на тумора >2 cm и/или отрицателни ER и PR и/или висока хистологична/ядрена степен (степен 2 до 3) и/или възраст <35 години). И двата режима са

прилагани веднъж на 3 седмици за 6 цикъла. доцетаксел е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарства са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химитерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна радиотерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали FAC.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-висока преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с FAC рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с тези лекувани с FAC. (коэффициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Общата преживяемост (OS) е била по-дълга при ТАС рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните ТАС пациенти, сравнени с FAC (коэффициент на риск = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Обаче разпределението на OS е било статистически незначимо между двете групи. Анализирани са подгрупи на ТАС- лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (вж. таблицата по-долу):

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

подгрупи пациенти	брой пациенти в ТАС групата	преживяемост, свободна от заболяване	
		коэффициент на риск*	95% CI
<b>общо</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>възрастова категория 1</b>	260	0.67	0.43-1.05
<50 години	279	0.67	0.43-1.05
≥50 години			
<b>възрастова категория 2</b>	42	0.31	0.11-0.89
<35 години	497	0.73	0.52-1.01
≥35 години			
<b>хормонален рецепторен статус</b>			
отрицателно	195	0.7	0.45-1.1
положително	344	0.62	0.4-0.97
<b>големина на тумора</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>хистологична степен</b>			
степен 1	64	0.79	0.24-2.6
(включително			
степен 2	216	0.77	0.46-1.3
степен 3	259	0.59	0.39-0.9
<b>менопаузално състояние</b>			
пре-менопауза	285	0.64	0.40-1
пост-менопауза	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	<b>ТАС</b> (n=539)	<b>FAC</b> (n=521)	<b>коэффициент на риск (ТАС/FAC)</b> (95% CI)	<b>p-стойност</b>
<b>подгрупи</b>				
отговаря на релативните критерии за химиотерапия <sup>a</sup>				
Да	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Не	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

ТАС = доцетаксел, доксорубин и циклофосфамид

FAC = 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид

CI = доверителен интервал; ER = естрогенов рецептор

PR = прогестеронов рецептор

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

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

*Docetaxel като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчвания дозов режим от 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици са проведени две рандомизирани сравнителни проучвания фаза III, включващи общо 326 или 392 пациентки с метастатичен рак на гърдата, неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или антрациклин.

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

При пациентките неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията mitomycin C и vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> на всеки 6 седмици и 6 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Доцетаксел повишава степента на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължава времето до прогресия (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължава общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

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

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III за сравнение на доцетаксел като монотерапия и паклитаксел за лечение на напреднал рак на гърдата при

пациентки, чиято предишна терапия трябва да е включвала антрациклин. Общо 449 пациентки са рандомизирани за да получат монотерапия с доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> като 1-часова инфузия или паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> като 3-часова инфузия. И двете схеми са прилагани на всеки 3 седмици.

Без да се засяга първичната крайна точка, обща степен на повлияване (32% спрямо 25%, p = 0,10), доцетаксел удължи медианата на времето до прогресия (24,6 седмици спрямо 15,6 седмици; p < 0,01) и медианата на преживяемост (15,3 месеца спрямо 12,7 месеца; p = 0,03). Повече нежелани събития от степен 3/4 са наблюдавани при доцетаксел като монотерапия (55,4%) в сравнение с паклитаксел (23,0%).

#### *Docetaxel в комбинация с доксорубицин*

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

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

По време на това изследване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 30\%$  (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт е настъпила при 1 пациент в рамо АТ (застойна сърдечна недостатъчност и при 4 пациенти в рамо АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност). И в двете групи качеството на живот измерено чрез въпросника EORTC е сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

#### *Docetaxel в комбинация с трастуцумаб*

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel в комбинация с капецитабин*

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

#### Недребноклетъчен белодробен рак

##### *Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия*

По време на проучване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост е също значително по-дълга при доцетаксел (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана е по-малка употреба на опиевидни аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването лекарства (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с доцетаксел в доза 75 mg/m<sup>2</sup> в сравнение с тези на НПГ. Общата степен на повлияване е 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора е 26,1 седмици.

### *Docetaxel в комбинация с платинови препарати при неполучавали химиотерапия пациенти*

По време на изследване фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC) в стадий IIIB или IV, със статус по скалата на Karnofsky (KPS) 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, са рандомизирани да получават или доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатин (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици (TCis), доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатин (AUC 6 mg/ml min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или винорелбин (V) 25 mg/m<sup>2</sup> приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици (VCis).

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

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

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

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

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

### Рак на простатата

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

- Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- Доцетаксел 30 mg/m<sup>2</sup> приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Митоксантрон 12 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

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

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

Крайна точка	Доцетаксел на всеки 3 седмици	Доцетаксел ежеседмично	Митоксантрон на всеки 3 седмици
Брой пациенти	335	334	337
Медиана на преживяемост (месеци)	18,9 (17,0 - 21,2)	17,4 (15,7 - 19,0)	16,5 (14,4 - 18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Коефициент на риск:	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
р-стойност†*			
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4 (39,5 - 51,3)	47,9 (41,9 - 53,9)	31,7 (26,4 - 37,3)
95% CI	0,0005	< 0,0001	--
р-стойност*			
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4 (27,1 - 42,7)	31,2 (24,0 - 39,1)	21,7 (15,5 - 28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
р-стойност*			
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1 (7,2 - 18,6)	8,2 (4,2 - 14,2)	6,6 (3,0 - 12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
р-стойност*			

† Стратифициран тест за логаритмично подреждане

\* Доверителна вероятност = 0,0175

\*\*PSA: Простата-специфичен антиген

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

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

### Стомашен аденокарцином

Проведено е многоцентрово, отворено, рандомизирано изследване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (Т) (75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) в комбинация с цисплатин (С) (75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (Р) (750 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни), или цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и 5-флуороурацил (1 000 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни). Времето на лечебния цикъл е 3

седмици за TCF рамото и 4 седмици за CF рамото. Медианата на броя цикли, приложени на пациент е 6 (в диапазон от 1-16) за TCF рамото, в сравнение с 4 (в диапазон от 1-12) за CF рамото.

Първичната крайна точка е времето до прогресия (TTP). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго TTP ( $p = 0,0004$ ) в полза на TCF рамото. Общата преживяемост също е значително по-дълга ( $p = 0,0201$ ) в полза на TCF рамото, с намаляване на риска от смъртност с 22,7%. Резултатите за ефикасност са обобщени с следната таблица:

Ефикасност на доцетаксел при лечението на  
пациенти със стомашен аденокарцином

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от радиотерапия (TAX 323)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване (TAX323). При това изследване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C30 статус 0 или 1,



са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (Т) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (Р) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуорурорацил (F) 750 mg/m<sup>2</sup> на ден като непрекъсната инфузия за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор ( $\geq 25\%$  редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не е прогресирало са получили радиотерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TPF/RT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (Р) 100 mg/m<sup>2</sup> последван от 5-флуорурорацил (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> на ден за 5 дни. Тази схема е прилагана на всеки три седмици за 4 цикъла в случай, че е наблюдаван поне незначителен отговор

( $\geq 25\%$  редукция при двуизмерно определен размер на тумора) след 2 цикъла. На края на химиотерапията, с минимален интервал от 4 седмици и максимален интервал от 7 седмици, пациентите чието заболяване не е прогресирало са получили радиотерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT).

Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след радиотерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или еквивалент. Първичната крайна точка при това проучване, преживяемост без прогресия (PFS), е значително по-дълга при TPF рамото сравнено с PF рамото,  $p = 0,0042$  (медиана на PFS: съответно 11,4 спрямо 8,3 месеца) с обща медиана на времето за проследяване 33,7 месеца. Медианата на общата преживяемост също е значително по-висока в полза на TPF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

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

Коефициент на риск по-малък от 1 е в полза на доцетаксел + цисплатин + 5-FU  
\*Cox модел (корекция за мястото на първичния тумор, T и N клинични стадии и PSWHO)  
\*\* Логаритмично трансформиран  
ренков \*\*\* Chi-square тест

*Параметри на качеството на живот*

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

*Клинично значими параметри*

Скалата за оценка на статуса относно подскарлите, за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF. Медианата на времето до първо влошаване по C30 е значително по-дълга в рамото на TPF

сравнено с PF. Показателят за интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиорадиотерапия (TAX 324)

Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти с локално напреднал сквамозен клетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на рандомизирано, многоцентрово, отворено изследване (TAX324). При това проучване 501 пациенти с локално напреднал SCCHN, и общо състояние по C3O статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Проучваната популация включва пациенти с практически невъзможно хирургично отстраняване на заболяването, пациенти с малка вероятност за хирургично лечение и пациенти при които се цели запазване на органа. Оценката на ефикасност и безопасност се отнася само за крайните точки на преживяемост и не се отнася официално за успеваемостта за запазване на органите.

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия в ден 1, последвана от цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> на ден за 4 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (TRF/CRT), да получат химиотерапия (CRT). Пациентите от сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> като 30-минутна до 3-часова интравенозна инфузия през ден 1, последван от продължителна интравенозна инфузия на 5-флуороурацил (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> на ден за 5 дни. Циклите са повтаряни всеки 3 седмици в продължение на 3 цикъла. Всички пациенти, чието заболяване не е прогресирало е трябвало, по протокол (PF/CRT), да получат химиотерапия (CRT).

Пациентите и в двете терапевтични рамена получават 7 седмици CRT след индукционна химиотерапия с минимален интервал от 3 седмици и не по-късно от 8 седмици след началото на последния цикъл (от 22 до 56 ден от последния цикъл). По време на радиотерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy).

Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран ренков,тест,  $p = 0,0058$ ) при доцетаксел-съдържащата схема сравнено с PF (медиана на OS: 70,6 спрямо средно 30,1 месеца) с 30% намаление на риска от смъртност в сравнение с PF (HR = 0,70, 90% доверителен интервал (CI) = 0,54-0,90) с обща медиана на време на проследяване 41,9 месеца. Вторичната крайна точка, PFS, показва 29% намаление на риска от прогресия или смърт и 22 месеца подобрене на медианата PFS (35,5 месеца за TRF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран ренков,тест,  $p = 0,004$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

<b>Крайна точка</b>	<b>Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Медиана на P8P (месеци) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Коефициент на риск: (95% CI) **p-стойност	0,71 (0,56 - 0,90) 0,04	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от химиотерапия (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-стойност	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиорадиотерапия]% (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-стойност	0,209	

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

- неприложимо

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m<sup>2</sup> по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлуks на доцетаксел от периферния компартимент. След прилагане на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7 μg/ml със съответна AUC 4,6 h.μg/ml. Средните стойности за тоталния клирънс от организма и обема на разпределение при стационарно състояние са съответно 21 l/h/m<sup>2</sup> и 113 l. Интериндивидуалните вариации при тотален клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <sup>14</sup>C доцетаксел. Доцетаксел се елиминира и чрез урината и чрез изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията

чрез урината и изпражненията отговаря съответно на 6% и 75% от приложеното радиоактивно вещество. Около 80% от полученото в изпражненията радиоактивно вещество се екскретира по време на първите 48 часа под формата на един главен неактивен метаболит и 3 второстепенни неактивни метаболита и много малки количества непроменен лекарствен продукт.

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри определени чрез модела са много близки до тези получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента. При малък брой пациенти ( $n = 23$ ) с клинични данни от биохимичните изследвания сочещи леко до умерено увреждане на чернодробната функция ( $ALT, AST \geq 1,5$  пъти ГГН свързано с алкална фосфатаза  $\geq 2,5$  пъти ГГН), общият клирънс е намален средно с 27% (вж. раздел 4.2). Клирънсът на доцетаксел не е променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като няма данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

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.

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

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

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано е, че доцетаксел е 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 предизвиква мутагенност при теста на Ames и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Разтворител:

Етанол, безводен  
Полисорбат 80

## 6.2 Несъвместимости

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

Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.

## 6.3 Срок на годност

### Флакон

24 месеца

### Предварителен разтвор

Предварителен разтвор съдържа 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва веднага след приготвяне.

Доказана е химическата и физическа стабилност в периода на използване на предварителния разтвор за 8 часа при температура на съхранение или от 2°C до 8°C , или под 25°C, а на крайния инфузионен разтвор за 4 часа при температура под 25°C.

От микробиологична гледна точка, предварителният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на 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 разтварянето и последващото разреждане не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтвори и разреждания лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

## 6.5 Данни за опаковката

Docefrez 80 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

### Флакон с прах:

15 ml флакон (безцветно стъкло тип I) със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с аленочервено алуминиево уплътнение.

### Флакон с разтворител:

5 ml флакон (безцветно стъкло тип I) със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с кафяво алуминиево уплътнение.

Всяка картонена опаковка съдържа:

- един едnodозов флакон прах с 80 mg доцетаксел (плюс 18%излишък: 94,4 mg) и
- един едnodозов флакон разтворител с 4 ml Docefrez (35,4% (т./т.) етанол в полисорбат 80).

Излишъкът е за да се гарантира, че след разреждане с целия обем от придружаващия флакон с разтворител, минималният екстрахируем обем на разтворения концентрат, съдържащ съответно 20 mg или 80 mg доцетаксел, може да бъде изтеглен от флакона.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както при други потенциално цитотоксични съединения, е необходимо повишено внимание при приготвяне на разтвори с доцетаксел. Необходимо е използване на подходяща асептична техника при всички стъпки.

Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с кожата, незабавно промийте обилно със сапун и вода. Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с лигавици, незабавно промийте обилно с вода.

И разтвореният концентрат и инфузионният разтвор трябва да бъдат огледани визуално преди употреба. Всеки съдържащ утайка разтвор трябва да бъде изхвърлен.

**Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.**

**Docefrez прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба.**

### Инструкции за разтваряне

За получаване на необходимата за пациента доза може да е необходим повече от един флакон. Например, за доза от 140 mg доцетаксел са необходими една опаковка 80 mg и три опаковки 20 mg. Необходимото количество флакони с Docefrez прах трябва да бъдат оставени да достигнат стайна температура (между 15°C - 25°C) в продължение на 5 минути.

С помощта на спринцовка с игла, цялото съдържание на съответния флакон с разтворител за Docefrez трябва да бъде изтеглено и инжектирано в съответните флакони с Docefrez прах. Разклатете добре за пълно разтваряне на праха (прахът ще се разтвори за по-малко от 90 секунди).

Предварителният разтвор съдържа приблизително 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва веднага след приготвяне.

Приготвяне на инфузионния разтвор След разтваряне, всеки флакон съдържа екстрахируем обем от около 3,36 ml концентрат, съответстващ на приблизително 80 mg доцетаксел.

Обемът концентрат (24 mg/ml доцетаксел), съответстващ на необходимата доза (mg) за пациента, трябва да бъде изтеглен (от съответния брой флакони) с помощта на градуирани спринцовки с игла.

Този обем концентрат трябва да бъде инжектиран в 250 ml инфузионен сак или бутилка, съдържаща или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Ако се изисква доза, по-голяма от 200 mg доцетаксел, трябва да се използва инфузионен носител с по-голям обем, така че в крайният инфузионен разтвор концентрацията да не превишава 0,74 mg/ml доцетаксел.

Разтворът в инфузионния сак или бутилка трябва да позволява ръчно разбъркване чрез разклащане.

Начин на въвеждане

Инфузионният разтвор с доцетаксел трябва да се използва в рамките на 4 часа и да бъде асептично въведен под формата на 1-часова инфузия при стайна температура и нормално осветление.

Изхвърляне

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия  
Tel: +31-23-5685501  
Fax: +31-23-5685505

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

EU/1/10/630/002

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

Дата на първо разрешени: 10 май 2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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



**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

**Система за лекарствена безопасност**

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, така както е описана във версия 6 от януари 2010 г., представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

**План за управление на риска**

Неприложимо

Заявлението за разрешаване за употреба се основава на референтен лекарствен продукт, за който не са известни съображения за безопасност, изискващи допълнителни дейности за минимизиране на риска.

**Периодични доклади за безопасност (ПДБ)**

Цикълът на подаване на ПДБ трябва да следва цикъла на подаване на ПДБ на референтния лекарствен продукт.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия 20 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dosefrez 20 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор  
Доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки еднодозов флакон прах съдържа 20 mg доцетаксел (безводен). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 доцетаксел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Разтворител:  
Полисорбат 80 и етанол, безводен

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон с прах  
1 флакон с разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разредете преди употреба. **Само за еднократна употреба.**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**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!**

Специални предпазни мерки при работа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената 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**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/630/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**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.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона с прах 20 mg

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

Dosefrez 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Доцетаксел

Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Разредете преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

20 mg доцетаксел (безводен).  
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел (безводен).

**6. ДРУГО**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**ЦИТОТОКСИЧНО!**

Специални предпазни мерки при работа



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона с разтворител за Docefrez 20 mg

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

РАЗТВОРИТЕЛ за Docefrez 20 mg

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml (35,4% т./т. етанол в полисорбат 80)

**6. ДРУГО**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 80 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Docefrez 80 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор  
Доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки еднодозов флакон прах съдържа 80 mg доцетаксел (безводен). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел. .

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Разтворител:  
Полисорбат 80 и етанол, безводен

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон с прах  
1 флакон с разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разредете преди употреба. **Само за еднократна употреба.**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**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!**  
Специални предпазни мерки при работа.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената 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**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/630/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**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.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона с прах 80 mg

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

Dosefrez 80 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Доцетаксел

Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Разредете преди приложение употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

80 mg доцетаксел (безводен).  
След разтваряне 1 ml от концентрата съдържа 24 mg доцетаксел (безводен).

**6. ДРУГО**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**ЦИТОТОКСИЧНО!**

Специални предпазни мерки при работа

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона с разтворител за Docefrez 80 mg

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

Разтворител за Docefrez 80 mg

**4. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката

**5. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

4 ml (35,4% г./ т. етанол в полисорбат 80)

**6. ДРУГО**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия

**Б. ЛИСТОВКА**

**ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ**  
**Docefrez 20 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор**  
**Docetaxel (Доцетаксел)**

---

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Docefrez и за какво се използва
2. Преди да използвате Docefrez
3. Как да използвате Docefrez
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Docefrez
6. Допълнителна информация

## **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА DOCEFREZ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Docefrez съдържа активното вещество доцетаксел. Доцетаксел, който се получава от игличките на тисово дървото, принадлежи към група противоракови лекарства, наречени таксани.

Docefrez се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за лечение на следните видове ракови заболявания:

- напреднал рак на гърдата, самостоятелно или заедно с доксорубицин, или трастузумаб, или капецитабин
- в ранен стадий на рак на гърдата със или без засягане на лимфните възли, заедно с доксорубицин и циклофосфамид
- недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC), самостоятелно или заедно с цисплатина
- рак на простатата, заедно с преднизон или преднизолон
- метастазирал рак на стомаха, заедно с цисплатина и 5-флуороурацил
- рак на главата и шията, заедно с цисплатина и 5-флуороурацил.

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DOCEFREZ**

**Не използвайте Docefrez:**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docefrez.
- ако броя на белите Ви кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

**Обърнете специално внимание при употребата на Docefrez**

Информирайте Вашия лекар, ако имате:



- сърдечни проблеми
- чернодробни проблеми
- бъбречни проблеми

Преди всяка доза Docefrez ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате достатъчен брой кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция.

Ще Ви дадат указания един ден преди приема на Docefrez да вземете подготвително лекарство, което представлява перорален кортикостероид, например дексаметазон, и да продължите да го вземате още един или два дни след това, за да намалите до минимум определени нежелани лекарствени реакции, които биха могли да настъпят след инфузията на Docefrez, а именно алергични реакции и задържане на течности (подуване на ръцете, краката или увеличаване на телесното тегло).

По време на лечението е възможно да Ви дадат лекарства за поддържане на броя на кръвните Ви клетки.

### **Употреба на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или медицинската сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

По-специално информирайте Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- ритонавир и други протеазни инхибитори, използвани за лечение на инфекция с HIV/СПИН
- кетоконазол и итраконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- циклоспорин, който се използва за потискане на имунната система (например след трансплантация на орган)
- еритромицин, антибиотик, който се използва за лечение на бактериални инфекции

### **Бременност**

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

Docefrez не трябва да се прилага ако сте бременна, освен ако не е ясно посочено от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечение с това лекарство и трябва да използвате ефикасен метод за контрацепция по време на лечението, защото Docefrez може да бъде вреден за нероденото бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Ако сте мъж, който се лекува с Docefrez, ще бъдете посъветван да не ставате баща на дете по време на и до 6 месеца след лечение и да потърсите съвет за консервиране на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел уврежда мъжкия фертилитет.

### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Docefrez.

### **Шофиране и работа с машини**

Липсват проучвания за ефектите на Docefrez върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като обаче той може да причини замаяване, умора и припадъци, не трябва да шофирате и да работите с машини, ако при Вас се получи някой от тези нежелани ефекти.

## **Важна информация относно някои от съставките на Docefrez**

Разтворителят съдържа малки количества етанол (алкохол), под 100 mg на доза.

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DOCEFREZ**

Вашият лекар ще изчисли необходимата за Вас доза според телесната Ви повърхност в квадратни метри (зависи от ръста и от телесното тегло) и общото Ви състояние.

Docefrez ще Ви бъде приложен от медицински специалист в болницата. Прилага се капково във вена (интравенозна инфузия) в продължение на около един час. Обикновено инфузията на Docefrez ще Ви бъде прилагана веднъж на три седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и/или честотата на приложение в зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания, общото Ви състояние и появата на определени нежелани лекарствени реакции. Моля, информирайте Вашия лекар или медицинската сестра, ако имате повишена температура, диария, разраняване в устата, чувство на изтръпване или мравучкане.

Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства преди или по време на лечението с Docefrez:

- за да намали до минимум алергичните реакции и задръжката на течности (подготвително лечение с перорален кортикостероид, например дексаметазон),
- за да стимулира костния Ви мозък да произвежда повече кръвни клетки (например филграстим).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или медицинската сестра.

### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Нежеланите реакции се проявяват с определени честоти, които се дефинират по следния начин:

- много чести: засягат повече от 1 потребител на 10
- чести: засягат от 1 до 10 потребители на 100
- нечести: засягат от 1 до 10 потребители на 1000
- редки: засягат от 1 до 10 потребители на 10 000
- много редки: засягат по-малко от 1 потребител на 10 000
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Най-честите нежелани реакции при самостоятелно прилаган Docefrez са намаляване на броя на червените кръвни клетки или на белите кръвни клетки, алопеция, гадене, повръщане, разраняване в устата, диария и умора (всички те са много чести).

Трябва незабавно да информирате Вашия лекар или медицинската сестра, ако по време на

инфузията или малко след това забележите някой от следните симптоми на алергични реакции (много чести).

- зачервяване на лицето, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гръдния кош, затруднено дишане
- повишена температура или студени тръпки
- болки в гърба
- ниско кръвно налягане.

Други много чести нежелани реакции:

- повишена температура\*: информирайте незабавно Вашия лекар или медицинската сестра
- инфекции, включително пневмония и отравяне на кръвта
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия, със симптоми като бледност, слабост)
- намален брой на белите кръвни клетки (може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- намален брой на тромбоцитите (повишен риск от неочаквани кръвоизливи)
- алергични реакции (вижте по-горе)
- главоболие\*, безсъние\*
- чувство на изтръпване или мравучкане, нарушение на вкуса (поради увреждане на нерв)
- болка в ставите или мускулите
- възпаление на очите или повишено сълзоотделяне
- подуване, причинено от течности от лимфните възли, които се разпространяват в необичайни места
- подуване на ръцете, ходилата, краката
- задух, кашлица\*
- хрема или течаш нос; възпаление на гърлото и носа\*
- кръвотечение от носа
- разранявания в устата
- гадене, повръщане, лошо храносмилане\*, болки в корема\*
- диария, запек\*
- косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или на ходилата на краката, които могат да предизвикат обелване на кожа (то може да се появи и по ръцете, лицето и тялото)\*
- промяна на цвета на ноктите\*, които могат да се отлепят
- мускулни болки; болки в гърба или болки в костите\*
- промяна или липса на менструалния цикъл\*
- умора, болка, грипоподобни симптоми\*
- загуба на апетит (анорексия), повишаване или намаляване на телесното тегло\*

Чести нежелани реакции:

- гъбични инфекции в устата (кандидоза на устната кухина)
- дехидратация
- замайване, нарушение на слуха
- ниско кръвно налягане (хипотония), сърдечна недостатъчност; неравномерен сърдечен ритъм (аритмия)
- суха уста, трудно или болезнено преглъщане, възпаление на хранопровода (езофагит)

- кръвоизливи
- повишени стойности на чернодробните ензими (при кръвните изследвания)

Нечести нежелани реакции:

- припадаци
- на мястото на инжектиране: кожни реакции, възпаление на вена или подуване
- възпаление на дебелото черво, на тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

Когато Docefrez се прилага в комбинация с други антитуморни лекарства, възможно е увеличаване на честотата или на тежестта на някои от нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите реакции, които са означени с “\*”, се съобщават за случаи, в които Docefrez е бил приложен в комбинация.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ DOCEFREZ

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Docefrez след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона след съкращението: „Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Концентрираният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му.

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване на приготвения концентриран разтвор за 8 часа при съхранение или при 2°C до 8°C, или под 25°C, а за крайния (разредения) инфузионен разтвор – за 4 часа при стайна температура.

Инфузията трябва да се използва в срок до 4 часа, като се съхранява при температура под 25 °C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Docefrez

- Активното вещество е доцетаксел.  
Docefrez 20 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор. Всеки

флакон съдържа 20 mg доцетаксел (безводен). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел.  
Разтворителят съдържа 35,4% т./т. етанол и полисорбат 80.

### **Как изглежда Dosefrez и какво съдържа опаковката**

*Dosefrez 20 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор:*

*Флакон с прах:* Dosefrez е бял лиофилизиран прах, който се доставя в безцветен стъклен флакон със сива, несъдържаща латекс гумена запушалка и зелена алуминиева обкатка.

*Флакон с разтворител:* 1 ml бистър, безцветен разтвор, който се доставя в стъклен флакон със сива, несъдържаща латекс гумена запушалка и синя алуминиева обкатка.

Всяка опаковка съдържа: 1 флакон с прах и 1 флакон с разтворител.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия  
тел.: +31 (0)23 568 5501

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp

#### **Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp

The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

### **Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **España**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

### **France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

### **Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park  
Colton, Leeds LS15 8ZA  
United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

**Дата на последно одобрение на листовката**

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

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

## **УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCEFREZ 20 MG ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР**

---

*Важно е да прочетете цялото съдържание на този начин на работа преди приготвянето на Docefrez предварителен разтвор или Docefrez инфузионен разтвор.*

### **1. СЪСТАВ**

Docefrez 20 mg прах представлява бял до почти бял лиофилизиран прах, съдържащ 20 mg (плюс 22% излишък: 24,4 mg) доцетаксел (безводен). Разтворителят за Docefrez е 35,4% т./т. разтвор на етанол (безводен) в полисорбат 80. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел.

### **2. ОПАКОВКА**

Docefrez се предлага в еднодозови флакони.

Всяка опаковка Docefrez 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа един еднодозов флакон доцетаксел (безводен) (20 mg със съответния излишък до 24,4 mg) под формата на лиофилизиран прах и съответния еднодозов флакон с 1 ml разтворител, съдържащ 35,4% (т./т.) етанол (безводен) в полисорбат 80.

Излишъкът гарантира, че след разреждане с целия екстрахируем обем от придружаващия флакон с разтворител за Docefrez, се получава минимален екстрахируем обем на приготвения разтвор, равен на 0,84 ml, който съдържа 20 mg доцетаксел (безводен).

Docefrez флакони трябва да се съхраняват в хладилник. Да не се замразяват. Docefrez не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона.

#### **2.1 Docefrez 20 mg прах във флакони**

**Docefrez 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**

- Docefrez 20 mg флакон, съдържа бял до почти бял лиофилизиран прах в 5 ml цилиндричен, безцветен стъклен флакон с 20 mm сива гумена запушалка и тъмнозелена алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.
- Всеки флакон Docefrez 20 mg съдържа 20 mg доцетаксел (безводен) (плюс 22% излишък: 24,4 mg доцетаксел).

#### **2.2 Docefrez 20 mg разтворител във флакони**

Разтворителят за Docefrez съдържа 35,4% т./т. етанол в полисорбат 80.

**Разтворител за Docefrez 20 mg прах за инфузионен разтвор**



- Флаконът с разтворител за Docefrez 20 mg е 1 ml цилиндричен, безцветен флакон от стъкло тип I с 20 mm сива запушалка от бромобутилова гума, запечатана с 20 mm тъмносиня алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.
- Всеки флакон с разтворител за Docefrez 20 mg съдържа 1 ml 35,4% т./т. етанол в полисорбат 80.

Излишъкът е за да се гарантира, че след разреждане с целия обем от придружаващия флакон с разтворител, минималният екстрахируем обем на разтворения концентрат, съдържащ съответно 20 mg или 80 mg доцетаксел, може да бъде изтеглен от флакона.

### **3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА**

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както при други потенциално цитотоксични съединения, е необходимо повишено внимание при приготвяне на разтвори с доцетаксел. Необходимо е използване на подходяща асептична техника при всички стъпки.

Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с кожата, незабавно промийте обилно със сапун и вода. Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с лигавици, незабавно промийте обилно с вода.

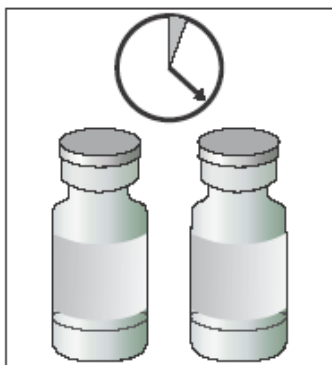
И разтвореният концентрат и инфузионният разтвор трябва да бъдат огледани визуално преди употреба. Всеки съдържащ утайка разтвор трябва да бъде изхвърлен.

### **4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

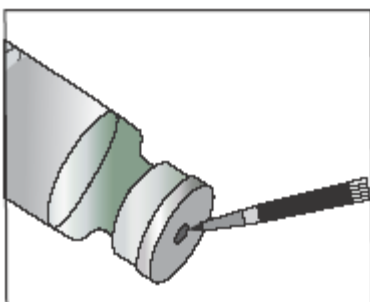
**Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.**

**Docefrez прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба.**

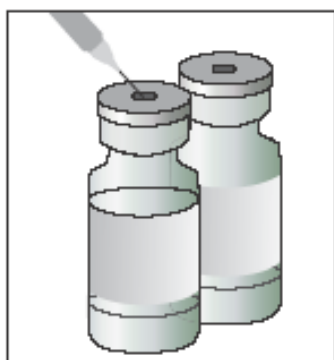
**4.1.1** Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки Docefrez за 5 минути при стайна температура (под 25°C).



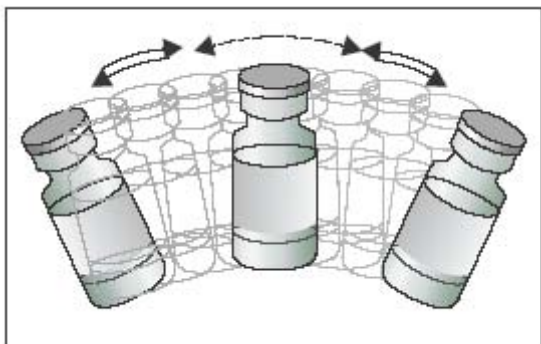
**4.1.2** С помощта на спринцовка и игла, асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Docefrez като наклоните флакона надолу.



**4.1.3** Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Docefrez.

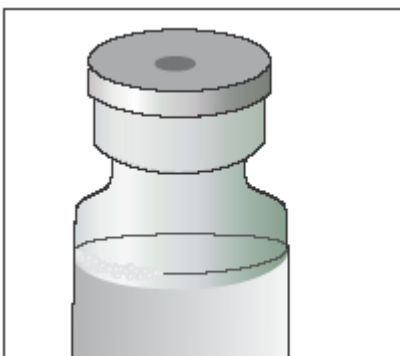


- 4.1.4** Отстранете спринцовката и иглата и разклатете добре за пълно разтваряне на праха..



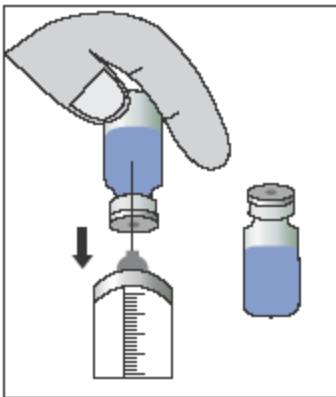
- 4.1.5** Оставете флакона с възстановения разтвор 5 минути на стайна температура (под 25 °C) и след това проверете дали е хомогенен и чист.

Възстановеният разтвор съдържа приблизително 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвянето. Химичната и физична стабилност на предварително смесения разтвор, обаче, се запазват за 8 часа съхранение при температури 2 °C и 8 °C или при стайна температура (под 25 °C).

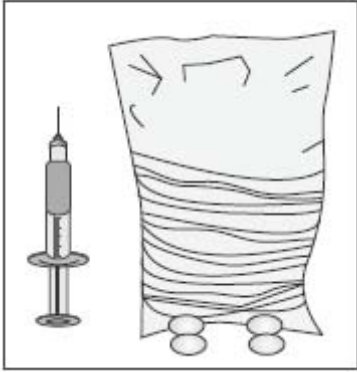


## 4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

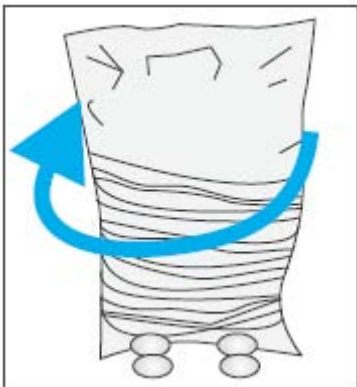
**4.2.1** За получаване на необходимата за пациента доза може да е необходим повече от един флакон предварителен разтвор. В зависимост от необходимата за пациента доза в mg, изтеглете по асептичен начин съответния обем от подходящ брой флакони с предварителен разтвор като използвате градуирани спринцовки с игла. Например при доза от 140 mg доцетаксел са необходими една опаковка 80 mg и три опаковки от 20 mg. Предварителният разтвор съдържа ~ 24 mg/ml доцетаксел, съответстващ на екстрахируеми обеми от приблизително 20 mg/0.84 ml и 80 mg/3.36 ml.



**4.2.2** Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в инфузионен сак или банка съдържаща 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия. 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.



**4.2.3** Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.



**4.2.4** Инфузионният разтвор Docefrez 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 Docefrez 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.

**ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ**  
**Docefrez (Доцефрез) 80 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор**  
**Docetaxel (Доцетаксел)**

---

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра .
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Docefrez и за какво се използва
2. Преди да използвате Docefrez
3. Как да използвате Docefrez
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Docefrez
6. Допълнителна информация

## **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА DOCEFREZ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Docefrez съдържа активното вещество доцетаксел. Доцетаксел, който се получава от игличките на тисово дървото, принадлежи към група противоракови лекарства, наречени таксани.

Docefrez се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за лечение на следните видове ракови заболявания:

- напреднал рак на гърдата, самостоятелно или заедно с доксорубин, или трастузумаб, или капецитабин
- в ранен стадий на рак на гърдата със или без засягане на лимфните възли, заедно с доксорубин и циклофосфамид
- недребноклетъчен белодробен рак (NSCLC), самостоятелно или заедно с цисплатина
- рак на простатата, заедно с преднизон или преднизолон
- метастазирал рак на стомаха, заедно с цисплатина и 5-флуороурацил
- рак на главата и шията, заедно с цисплатина и 5-флуороурацил.

- .

## **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DOCEFREZ**

**Не използвайте Docefrez:**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на Docefrez .
- ако броя на белите Ви кръвни клетки е много нисък.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.

## **Обърнете специално внимание при употребата на Docefrez**

Информирайте Вашия лекар, ако страдате от имате:

- сърдечни заболявания проблеми
- чернодробни заболявания проблеми
- бъбречни заболявания проблеми

Преди всяка доза Docefrez ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате до статъчен брой кръвни клетки и Задоволителна чернодробна функция.

Ще Ви дадат указания един ден преди приема на Docefrez да вземете подготвително лекарство, което представлява перорален кортикостероид, например дексаметазон, и да продължите да го вземате още един или два дни след това, за да намалите до минимум определени нежелани лекарствени реакции, които биха могли да настъпят след инфузията на Docefrez, а именно алергични реакции и задържане на течности (подуване на ръцете, краката или увеличаване на телесното тегло).

По време на лечението е възможно да Ви дадат лекарства за поддържане на броя на кръвните Ви клетки.

## **Употреба на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или медицинската сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

По-специално информирайте Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- ритонавир и други протеазни инхибитори, използвани за лечение на инфекция с HIV/СПИН
- кетоконазол и итраконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- циклоспорин, който се използва за потискане на имунната система (напр. имер след трансплантация на орган)
- еритромицин, антибиотик, който се използва за лечение на бактериални инфекции

## **Бременност**

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

Docefrez не трябва да се прилага ако сте бременна, освен ако не е ясно посочено от Вашия лекар. Не трябва да забременявате по време на лечение с това лекарство и трябва да използвате ефикасен метод за контрацепция по време на лечението, защото Docefrez може да бъде вреден за нероденото бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Ако сте мъж, който се лекува с Docefrez, ще бъдете посъветван да не ставате баща на дете по време на и до 6 месеца след лечение и да потърсите съвет за консервиране на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел уврежда мъжкия фертилитет.

## **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Docefrez.

## **Шофиране и работа с машини**

Няма причина да не можете да шофирате между курсовете с Docefrez, освен ако не се чувствате замаяни или несигурни в себе си.

## **Шофиране и работа с машини**

Липсват проучвания за ефектите на Docefrez върху способността за шофиране и работа с



машини. Тъй като обаче той може да причини замайване, умора и припадъци, не трябва да шофирате и да работите с машини, ако при Вас се получи някоя от тези нежелани ефекти.

### **Важна информация относно някои от съставките на Docefrez**

Разтворителят съдържа малки количества етанол (алкохол), под 100 mg на доза.

## **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ DOCEFREZ**

Вашият лекар ще изчисли необходимата за Вас доза според телесната Ви повърхност в квадратни метри (зависи от ръста и от телесното тегло) и общото Ви състояние.

Docefrez ще Ви бъде приложен от медицински специалист в болницата. Прилага се капково във вена (интравенозна инфузия) в продължение на около един час. Обикновено инфузията на Docefrez ще Ви бъде прилагана веднъж на три седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и/или честотата на приложение в зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания, общото Ви състояние и появата на определени нежелани лекарствени реакции. Моля, информирайте Вашия лекар или медицинската сестра, ако имате повишена температура, диария, разраняване в устата, чувство на изтръпване или мравучкане.

Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства преди или по време на лечението с Docefrez:

- за да намали до минимум алергичните реакции и задръжката на течности (подготвително лечение с перорален кортикостероид, например дексаметазон),
- за да стимулира костния Ви мозък да произвежда повече кръвни клетки (напр имер филграстим).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или медицинската сестра.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ:**

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

Нежеланите реакции се проявяват с определени честоти, които се дефинират по следния начин:

- много чести: засягат повече от 1 потребител на 10
- чести: засягат от 1 до 10 потребители на 100 -нечести: засягат от 1 до 10 потребители на 1000
- редки: засягат от 1 до 10 потребители на 10 000
- много редки: засягат по-малко от 1 потребител на 10 000 потребители
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Най-честите нежелани реакции при самостоятелно прилаган Docefrez са намаляване на броя на червените кръвни клетки или на белите кръвни клетки, алопеция, гадене, повръщане, разраняване в устата, диария и умора (всички те са много чести).

Трябва незабавно да информирате Вашия лекар или медицинската сестра, ако по време на инфузията или малко след това забележите някой от следните симптоми на алергични реакции (много чести).

- зачервяване на лицето, кожни реакции, сърбеж

- стягане в гръдния кош, затруднено дишане
- повишена температура или студени тръпки
- болки в гърба
- ниско кръвно налягане.

Други много чести нежелани реакции:

- повишена температура\*: информирайте незабавно Вашия лекар или медицинската сестра
- инфекции, включително пневмония и отравяне на кръвта
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия, със симптоми като бледност, слабост)
- намален брой на белите кръвни клетки (може да Ви направи по-податливи към инфекции)
- намален брой на тромбоцитите (повишен риск от неочаквани кръвоизливи)
- алергични реакции (вижте по-горе)
- главоболие\*, безсъние\*
- чувство на изтръпване или мравучкане, нарушение на вкуса (поради увреждане на нерв)
- болка в ставите или мускулите
- възпаление на очите или повишено слъзоотделяне
- подуване, причинено от течности от лимфните възли, които се разпространяват в необичайни места
- подуване на ръцете, ходилата, краката
- задух, кашлица\*
- хрема или течаш нос; възпаление на гърлото и носа\*
- кръвотечение от носа
- разранявания в устатагадене, повръщане, лошо храносмилане\*, болки в корема\*
- диария, запек\*
- косопад
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или на ходилата на краката, които могат да предизвикат обелване на кожа (то може да се появи и по ръцете, лицето и тялото)\*
- промяна на цвета на ноктите\*, които могат да се отлепят
- мускулни болки; болки в гърба или болки в костите\*
- промяна или липса на менструалния цикъл\*
- умора, болка, грипopodobни симптоми\*
- загуба на апетит (анорексия), повишаване или намаляване на телесното тегло\*

Чести нежелани реакции:

- гъбични инфекции в устата (кандидоза на устната кухина)
- дехидратация
- замайване, нарушение на слуха
- ниско кръвно налягане (хипотония), сърдечна недостатъчност; неравномерна сърдечен ритъм(аритмия)
- суха уста, трудно или болезнено преглъщане, възпаление на хранопровода (езофагит)
- кръвоизливи
- повишени стойности на чернодробните ензими (при кръвните изследвания)

Нечести нежелани реакции:

- припадаци
- на мястото на инжектиране: кожни реакции, възпаление на вена или подуване
- възпаление на дебелото черво, на тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

Когато Dosefrez се прилага в комбинация с други антитуморни лекарства, възможно е увеличаване на честотата или на тежестта на някои от нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите реакции, които са означени с “\*”, се съобщават за случаи, в които Dosefrez е бил приложен в комбинация.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ DOCEFREZ**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Dosefrez след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона след съкращението: „Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Концентрираният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му.

Доказана е химическа, физическа и физическа та стабилност в периода на използване на приготвения концентриран разтвор за 8 часа при съхранение или при 2°C до 8°C, или под 25°C, а за крайния (разредения) и инфузионен разтвор – за 4 часа при стайна температура.

Инфузията трябва да се използва в срок до 4 часа, като се съхранява при температура под 25 °C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Dosefrez**

- Активното вещество е доцетаксел.  
Dosefrez 80 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор. Всеки флакон съдържа 80 mg доцетаксел (безводен). След разтваряне 1 ml от концентрата съдържа 24 mg доцетаксел. Разтворителят съдържа 35,4% т./ т. етанол и полисорбат 80.

### **Как изглежда Dosefrez и какво съдържа опаковката**

*Dosefrez 80 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор :*

*Флакон с прах:* Dosefrez е бял лиофилизиран прах, който се доставя в безцветен стъклен флакон със сива несъдържаща латексгумена запушалка и червена алуминиева обкатка.

*Флакон с разтворител:* 4 ml бистър, безцветен разтвор, който се доставя в стъклен флакон със сива, несъдържаща латекс гумена запушалка и синя алуминиева обкатка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах и 1 флакон с разтворител.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Холандия  
тел.: +31 (0)23 568 5501

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

**België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Ελλάδα**

**Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **España**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

### **France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

### **Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

### **Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park  
Colton, Leeds LS15 8ZA

tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

**Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Дата на последно одобрение на листовката**

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

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

## **УПЪТВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА DOCEFREZ 80 MG ПРАХ РАЗТВОРИТЕЛ ЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР**

---

*Важно е да прочетете цялото съдържание на този начин на работа преди приготвянето на Docefrez предварителен разтвор или Docefrez инфузионен разтвор.*

### **1. СЪСТАВ**

Docefrez 80 mg прах представлява бял до почти бял лиофилизиран прах, съдържащ 80 mg (плюс 18% излишък: 94,4 mg) доцетаксел (безводен). Разтворителят за Docefrez е 35,4% т./ т. разтвор на етанол (безводен) в полисорбат 80. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 24 mg доцетаксел.

### **2. ОПАКОВКА**

Всяка опаковка Docefrez 80 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа един едно дозов флакон с доцетаксел (безводен) (80 mg със съответния излишък до 94,4 mg) под формата на лиофилизиран прах и съответния едно дозов флакон с 4,0 ml разтворител, съдържащ се от 35,4% (т./ т.) етанол (безводен) в полисорбат 80.

Излишъкът гарантира, че след разреждане с цълия екстрахируем обем, от придружаващия флакон с разтворител за Docefrez, се поучава минималнен екстрахируем обем, на приготвения разтвор, равен на 3,36 ml, който съдържа 80 mg доцетаксел (безводен).

Docefrez флакони трябва да се съхранява в хладилник. Да не се замразяват. Docefrez не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона.

#### **2.1 Docefrez 80 mg прах във флакони**

##### **Docefrez 80 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**

- Docefrez 80 mg флакон, съдържа бял до почти бял лиофилизиран прах в 15 ml цилиндричен, безцветен стъклен флакон с 20 mm сива гумена запечатана с червена отчупваща се алуминиева запечатваща капачка.
- Всеки флакон Docefrez 80 mg съдържа 80 mg доцетаксел (безводен) (плюс 18% излишък : 94,4 mg доцетаксел).

#### **2.2 Docefrez 80 mg разтворител във флакони**

Разтворителят за Docefrez е 35,4% т./ т. етанол в полисорбат 80.

##### **Разтворител за Docefrez 80 mg прах за инфузионен разтвор**

- Флаконът с разтворител за Docefrez 80 mg е 5 ml цилиндричен, безцветен флакон от стъкло тип I с 20 mm сива запушалка от бромобутилова гума, запечатана с 20 mm кафява тъмносиня алуминиева обкатка с отчупващо се капаче .

- Всеки флакон с разтворител за Docefrez 80 mg съдържа 4 ml 35,4% т./ т. етанол в полисорбат 80.

Излишъкът е за да се гарантира, че след разреждане с целия обем от придружаващия флакон с разтворител, минималният екстрахируем обем на разтворения концентрат, съдържащ съответно 20 mg или 80 mg доцетаксел, може да бъде изтеглен от флакона.

### 3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както при други потенциално цитотоксични съединения, е необходимо повишено внимание при приготвяне на разтвори с доцетаксел. Необходимо е използване на подходяща асептична техника при всички стъпки.

Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с кожата, незабавно промийте обилно със сапун и вода. Ако доцетаксел прах, разтворен концентрат или инфузионен разтвор попадне в контакт с лигавици, незабавно промийте обилно с вода.

И разтвореният концентрат и инфузионният разтвор трябва да бъдат огледани визуално преди употреба. Всеки съдържащ утайка разтвор трябва да бъде изхвърлен.

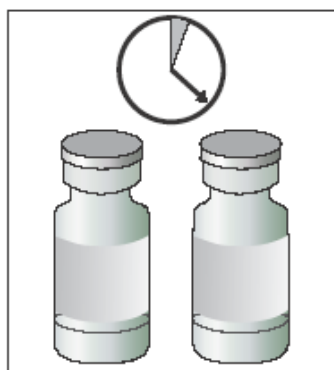
### 4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

**Не използвайте каквото и да било PVC оборудване или устройство. Docefrez е несъвместим с PVC оборудване или устройства.**

**Docefrez прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба.**

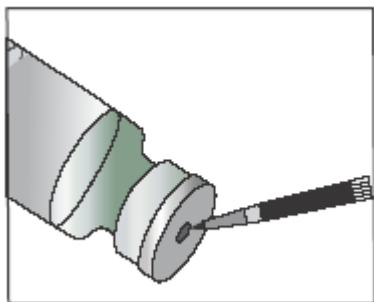
#### 4.1 Приготвяне на предварителния разтвор Docefrez (10 mg доцетаксел/ml)

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

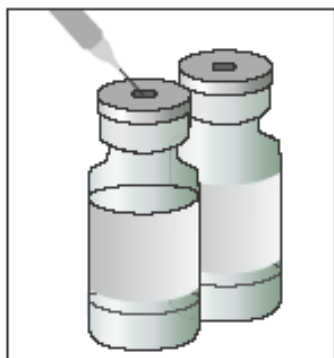




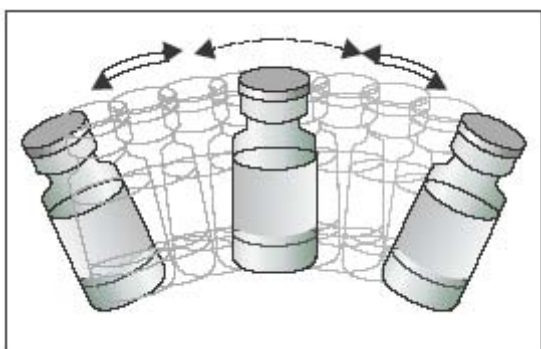
**4.1.2** С помощта на спринцовка и игла, асептично изтеглете цялото съдържание на флакона с разтворител за Docefrez като наклоните флакона надолу.



**4.1.3** Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон Docefrez.

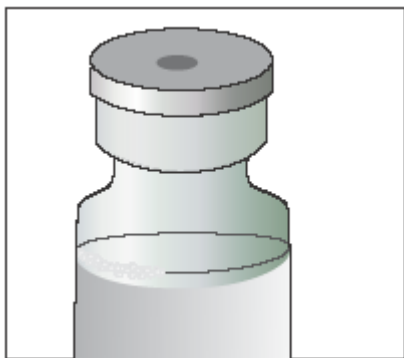


**4.1.4** Отстранете спринцовката и иглата и разклатете добре за пълно разтваряне на праха.



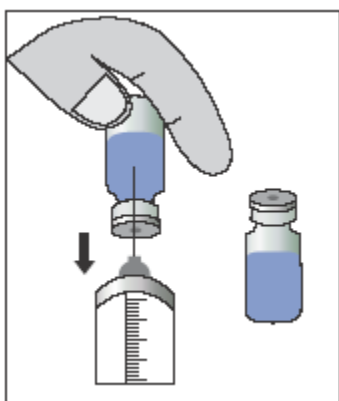
- 4.1.5** Оставете флакона с възстановения разтвор 5 минути на стайна температура (под 25 °С) и след това проверете дали е хомогенен и чист.

Възстановеният разтвор съдържа приблизително 24 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвянето. Химичната и физична стабилност на предварително смесения разтвор, обаче, се запазват за 8 часа съхранение при температури 2 °С и 8 °С или при стайна температура (под 25 °С).



## 4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

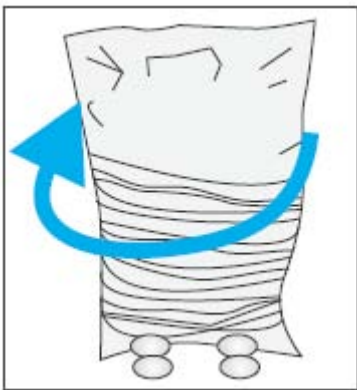
- 4.2.1** За получаване на необходимата за пациента доза може да е необходим повече от един флакон предварителен разтвор. В зависимост от необходимата за пациента доза в mg, изтеглете по асептичен начин съответния обем от подходящ брой флакони с предварителен разтвор като използвате градуирани спринцовки с игла. Например при доза от 140 mg доцетаксел са необходими една опаковка 80 mg и три опаковки от 20 mg. Предварителният разтвор съдържа ~ 24 mg/ml доцетаксел, съответстващ на екстрахируеми обеми от приблизително 20 mg/0.84 ml и 80 mg/3.36 ml.



**4.2.2** Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в инфузионен сак или банка съдържаща 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия. 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.



**4.2.3** Смесете посредством разклащане на инфузионния сак или банка.



**4.2.4** Инфузионният разтвор Docefrez 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 Docefrez 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.