

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат съдържа доцетаксел (docetaxel) (като трихидрат), съответстващ на 20 mg доцетаксел (безводен). Вискозният разтвор съдържа 40 mg/ml доцетаксел (безводен).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки еднодозов флакон с разтворител съдържа 13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

Концентратът е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Разтворителят е безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

TAXOTERE в комбинация с доксорубин и циклофосамид 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).

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

### Стомашен аденокарцином

TAXOTERE 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

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

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

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

### Препоръчителна 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, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> приложен 1 час след доксорубицин 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, препоръчителната 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 доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване,

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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната схема на прилагане 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, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

Препоръчителната 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

Препоръчителната 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 лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната 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 лъчетерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 химиолъчетерапия.

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

## Корекции на дозата по време на лечение

### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . 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, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60\text{ mg/m}^2$  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 трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  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).

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

#### Специални популации

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН, заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Хора в старческа възраст

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

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 реакции

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

### Задържане на течности

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

### Респираторни нарушения

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

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната 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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.



### Пациенти с бъбречно увреждане

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

### Нервна система

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

### Кардиотоксичност

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

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

### Нарушения на очите

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

### Други

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

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

#### Усложнена неутропения

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

#### Стомашно-чревни реакции

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

#### Левкемия

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

#### Пациенти с 4+ лимфни възли

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

#### Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

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

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

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

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не се повлиява от едновременното им приложение. Ограничени данни от единично неконтролирано проучване допускат взаимодействие между доцетаксел и карбоплатин. При комбиниране с доцетаксел, клирънсът на 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 СYP3А4, а за преднизон е известно, че индуцира СYP3А4. Не е наблюдаван статистически значим ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

Съобщени са клинични случаи на повишена токсичност на доцетаксел, когато е комбиниран с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на СУР3А4, главният изоензим, който участва в метаболизма на доцетаксел, от ритонавир. Въз основа на екстраполация от фармакокинетично проучване с кетоконазол при 7 пациенти, трябва да се има предвид намаляване на дозата на доцетаксел с 50%, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на мощен инхибитор на СУР3А4, като азолови антимиотици, ритонавир и някои макролиди (кларитромицин, телитромицин).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Контрацепция при мъже и жени

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

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

- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастузумаб 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 трастузумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

#### Нарушения на имунната система

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

#### Нарушения на нервната система

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

## Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

## Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече. Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

## Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

<b>Системо-органични класове по MedDRA</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>	<b>Нечести нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 76,4%); анемия (степен 3/4: 8,9%); фебрилна неутропения	тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%); дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални	диспнея (тежка: 2,7%)		

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
нарушения			
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък: 0,2%); коремна болка (тежка: 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка: 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гърдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увелчена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST (< 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

*Нарушения на нервната система*

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/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 задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m<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.

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 54,2%); анемия (степен 3/4: 10,8%); тромбоцитопения (степен 4: 1,7%)	фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		аритмия (нетезка);
Съдови нарушения		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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубицин при рак на гърдата

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,4%); кожна реакция (не тежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 8,1%); задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта ( $< 2,5\%$ ); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта ( $< 2,5\%$ )	степен 3/4 повишен AST ( $< 1\%$ ); степен 3/4 повишен ALT ( $< 1\%$ )



Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

<b>Системо-органични класове по MedDRA</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>	<b>Нечести нежелани реакции</b>
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%); задържане на течности (тежко: 0,7%); треска (G3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; запек; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено телло	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

#### *Сърдечни нарушения*

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

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<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 Негсертин плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 63%); анемия (степен 3/4: 10%)	тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1%); намален апетит	дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%)	замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); запек (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%); алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); обезцветяване на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
		в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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) - сборни данни

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и подкожната тъкан	<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 теллото (степен 3/4: 0%); намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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)

#### *Нарушения на нервната система*

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

#### *Сърдечни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

При проучването TAX316 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алопеция е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

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

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

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

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

#### *Остра левкемия/миелодиспластичен синдром*

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

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява при 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 получавали флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

#### *Неутропенични усложнения*

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намалела 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)

#### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 1,7%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 11,7%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 8,7%)	замайване (степен 3/4: 2,3%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 1,3%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0%)
Нарушения на ухото и лабиринта		нарушения на слуха (степен 3/4: 0%)
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 1,0%).
Стомашно-чревни нарушения	диария (степен 3/4: 19,7%); гадене (степен 3/4: 16%); стоматит (степен 3/4: 23,7%); повръщане (степен 3/4: 14,3%)	запек (степен 3/4: 1,0%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,0%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 0,7%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%)	обрив със сърбеж (степен 3/4: 0,7%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 0,7%); ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 19,0%); треска (степен 3/4: 2,3%); задържане на течности (тежко/животозастрашаващо: 1%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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



Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, 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		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	запек; езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на		миалгия (степен 3/4:	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено телло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 1,2%)	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 0,6%)	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); запек (степен 3/4: 0,4%);	1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж;	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	намалено тегло		повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

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

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

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

*Нарушения на имунната система*

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

*Нарушения на нервната система*

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

*Нарушения на очите*

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

което води до прекомерно сълзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

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

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

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

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

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

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

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет.

Задържането на течности не е било съпътствано от остри епизоди на олигурия или хипотония.

Съобщавани са редки случаи на дехидратация и белодробен оток.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02.

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

ТАС-лекувани 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), 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> (521 пациенти във ФАС 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 на 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. TAXOTERE е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали ФАС.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с ФАС рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с ФАС (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 ФАС (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>			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
<b>Възрастова категория 2</b>			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
<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.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация)

	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Коефициент 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 коефициент на риск използва пропорционалния модел на Cox за риска с лечебна група като фактор.

#### *TAXOTERE като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема 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 доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца,  $p = 0,38$ ) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици,  $p = 0,54$ ), доцетаксел 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (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).

Проведно 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%).

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

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (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.

#### *TAXOTERE в комбинация с трастузумаб*

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб 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 трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб <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 анализ (*intent-to-treat*)

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

#### *TAXOTERE в комбинация с капецитабин*

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $1 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици

последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин ( $p = 0,0126$ ). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия);  $p = 0,0058$ . Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  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 опиоидни 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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.

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

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

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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми 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 референтната терапевтичната комбинация VCis.

### Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS  $\geq$  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	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Коефициент на риск:	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
p-стойност <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p-стойност*	0,0005	< 0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 -12,1)
p-стойност*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>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 изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (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 (ТТР). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (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

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, 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 подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имат по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника (p = 0,0121), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky (p = 0,0088), в сравнение с пациентите, лекувани с CF.

### Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуороурацил (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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TRF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> последван от 5-флуороурацил (F) 1 000 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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TRF 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 TRF 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 TRF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/-лъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	72.3 (65,1-78,8)	58.6 (51,0-65,8)
	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15.7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Логаритмично трансформиран 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 подскарите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианата на времето до първо влошаване по СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

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

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел(T) 75 mg/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 на 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 лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy). Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран 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 подобрение на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран 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)
	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиолъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TAXOTERE във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен

карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е 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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

### Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7  $\mu\text{g/ml}$  със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности на 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 на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

### Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <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.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Задържане на течности*

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

## Комбинирана терапия

### *Доксорубицин*

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

### *Капецитабин*

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

### *Цисплатин*

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

### *Цисплатин и 5-флуороурацил*

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

### *Преднизон и дексаметазон*

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

### *Преднизон*

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Флакони с концентрат:  
полисорбат 80  
лимонена киселина

Флакони с разтворител:  
етанол 95%  
вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

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

## 6.3 Срок на годност

- 2 години
- Предварителен разтвор: Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор, обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между 2°C и 8°C или при стайна температура (под 25°C).
- Инфузионен разтвор: инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на 4 часа при стайна температура (под 25°C).

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка блистерна опаковка съдържа:

- един еднодозов флакон с концентрат и,
- един еднодозов флакон с разтворител

### Флакон TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор

Флакон 7 ml, от прозрачно стъкло Тип I със зелена отчупваща се капачка.

Този флакон съдържа 0,5 ml 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 24,4 mg/0,61 ml). Обемът на напълване е установен по време на разработването на TAXOTERE за компенсиране загубата на течност по време на приготвяне на предварителния разтвор поради разпенване, полепване по стените на флакона и “мъртвия обем”. Напълването с излишък гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за флакон TAXOTERE има минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 ml съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 20 mg/0,5 ml за флакон.

### Флакон с разтворител

Флакон 7 ml, от прозрачно стъкло Тип I с прозрачна, безцветна, отчупваща се капачка.

Флаконът с разтворител съдържа 1,5 ml 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции (обем на напълване 1,98 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор, гарантира премикс с концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

#### Подготовка за интравенозно приложение

##### a) Приготвяне на предварителния разтвор TAXOTERE (10 mg доцетаксел/ml)

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

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон TAXOTERE.

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

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

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

##### б) Приготвяне на инфузионния разтвор

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

Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в инфузионен сак или банка съдържаща 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак или банка.

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

Както при всички парентерални продукти, предварителният разтвор TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори, съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/001

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

Дата на първо разрешение: 27 ноември 1995

Дата на последно подновяване: 27 ноември 2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат съдържа доцетаксел (docetaxel), (като трихидрат), съответстващ на 80 mg доцетаксел (безводен). Вискозният разтвор съдържа 40 mg/ml доцетаксел (безводен).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки еднодозов флакон с разтворител съдържа 13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

Концентратът е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Разтворителят е безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

TAXOTERE в комбинация с доксорубин и циклофосамид 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).

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

### Стомашен аденокарцином

TAXOTERE 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

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

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

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

### Препоръчителна 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, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> приложен 1 час след доксорубицин 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, препоръчителната 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 доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване,



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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната схема на прилагане 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, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

Препоръчителната 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

Препоръчителната 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 лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната 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 лъчетерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 химиолъчетерапия.

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

## Корекции на дозата по време на лечение

### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . 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, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60\text{ mg/m}^2$  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 трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  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).

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

#### Специални популации

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН, заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Хора в старческа възраст

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

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 реакции

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

### Задържане на течности

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

### Респираторни нарушения

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

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната 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 редуция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином, основното клинично изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редуция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

### Нервна система

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

### Кардиотоксичност

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

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

### Нарушения на очите

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

### Други

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

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

#### Усложнена неутропения

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

#### Стомашно-чревни реакции

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

#### Левкемия

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

#### Пациенти с 4+ лимфни възли

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

#### Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с TCF трябва да бъдат строго наблюдавани.

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

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

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

Фармакокинетиката на доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не се повлиява от едновременното им приложение. Ограничени данни от единично неконтролирано проучване допускат взаимодействие между доцетаксел и карбоплатин. При комбиниране с доцетаксел, клирънсът на 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.

Съобщени са клинични случаи на повишена токсичност на доцетаксел, когато е комбиниран с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на СУР3А4, главният изоензим, който участва в метаболизма на доцетаксел от ритонавир. Въз основа на екстраполация от фармакокинетично проучване с кетоконазол при 7 пациенти, трябва да се има предвид намаляване на дозата на доцетаксел с 50%, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на мощен инхибитор на СУР3А4, като азолови антимиотици, ритонавир и някои макролиди (кларитромицин, телитромицин).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Контрацепция при мъже и жени

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

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



- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастузумаб 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 трастузумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

#### Нарушения на имунната система

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

#### Нарушения на нервната система

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

## Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

## Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече. Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

## Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

<b>Системо-органични класове по MedDRA</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>	<b>Нечести нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 76,4%); анемия (степен 3/4: 8,9%); фебрилна неутропения	тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%); дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални	диспнея (тежка: 2,7%)		

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
нарушения			
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък: 0,2%); коремна болка (тежка: 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка: 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гърдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увелчена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST (< 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

*Нарушения на нервната система*

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/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 задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m<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.

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия при рак на гърдата

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

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и лимфната система	4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетежка)	
Съдови нарушения			хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 5%); стоматит (степен 3/4: 7,8%); диария (степен 3/4: 6,2%); повръщане (степен 3/4: 5%); Запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (тежки: 0,4%); кожна реакция (не тежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 8,1%); задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта ( $< 2,5\%$ ); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта ( $< 2,5\%$ )	степен 3/4 повишен AST ( $< 1\%$ ); степен 3/4 повишен ALT ( $< 1\%$ )

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

<b>Системо-органични класове по MedDRA</b>	<b>Много чести нежелани реакции</b>	<b>Чести нежелани реакции</b>	<b>Нечести нежелани реакции</b>
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%); задържане на течности (тежко: 0,7%); треска (G3/4: 1,2%)	реакция на мястото на инфузия; болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; запек; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено телло	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

#### *Сърдечни нарушения*

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

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<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 Негсертин плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации		орална кандидоза (степен 3/4: < 1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 63%); анемия (степен 3/4: 10%)	тромбоцитопения (степен 3/4: 3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 1%); намален апетит	дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%)	замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); запек (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%); алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); обезцветяване на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%); болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин



Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
		в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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) - сборни данни

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и подкожната тъкан	<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 теллото (степен 3/4: 0%); намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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)

#### *Нарушения на нервната система*

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

#### *Сърдечни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

При проучването TAX316 алопеция, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алопеция е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

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

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

При проучването TAx316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване, е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в TAC рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във FAC рамото.

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

#### *Остра левкемия/миелодиспластичен синдром*

След 10 години проследяване при проучването TAx316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти.

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява при 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 получавали флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

#### *Неутропенични усложнения*

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намалела 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 (степен 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

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

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на G-CSF. G-CSF е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато

пациентите са получили профилактично G-CSF, при 15,6% и 12,9% от пациентите без профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, 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		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	запек; езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); запек (степен 3/4: 0,4%);	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж;	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	намалено тегло		повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

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

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

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

##### *Нарушения на имунната система*

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

##### *Нарушения на нервната система*

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

##### *Нарушения на очите*

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на



свърхчувствителност. 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 сълъзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

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

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

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

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

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

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

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

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02.

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

ТАС-лекувани 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в TAC рамото), 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> (521 пациенти във FAC рамото), като адювантна терапия при пациенти с операбилен рак на гърдата без засягане на лимфните възли с висок риск от релапс, съгласно критериите от 1 998 на 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. TAXOTERE е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в TAC рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали TAC и при 51,2% от пациентите, които са получавали FAC.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при TAC рамото, сравнено с FAC рамото. Лекуваните TAC пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с FAC (коефициент на риск = 0,68; 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Общата преживяемост (OS) е била по-дълга при TAC рамото, при намаляване с 24% на риска от смърт за лекуваните TAC пациенти, сравнени с FAC (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 TAC- лекувани пациенти, според проспективно определените големи прогностични критерии (вж. таблицата по-долу):

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

Подгрупи пациенти	Брой пациенти в ТАС групата	Преживяемост, свободна от заболяване	
		Коефициент на риск*	95% CI
<b>Общо</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Възrastова категория 1</b>			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
<b>Възrastова категория 2</b>			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
<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.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация)

Подгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Коефициент на риск (ТАС/ФАС) (95% CI)	p-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 = прогестероново 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.

#### *TAXOTERE като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема 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 доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца, p = 0,38) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици, p = 0,54), доцетаксел 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (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).

Проведно 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%).

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

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (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.

#### *TAXOTERE в комбинация с трастузумаб*

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб 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 трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб <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 анализ (*intent-to-treat*)

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

#### *TAXOTERE в комбинация с капецитабин*

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $1 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици

последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин ( $p = 0,0126$ ). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия);  $p = 0,0058$ . Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  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 опиоидни 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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.

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

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



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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми 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 референтната терапевтичната комбинация VCis.

### Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS  $\geq$  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	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Коефициент на риск:	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
p-стойност <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p-стойност*	0,0005	< 0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 -12,1)
p-стойност*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>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 изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (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 (ТТР). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (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

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, 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 подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имат по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника (p = 0,0121), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky (p = 0,0088), в сравнение с пациентите, лекувани с CF.

### Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуороурацил (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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TRF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> последван от 5-флуороурацил (F) 1 000 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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след радиотерапията. Пациентите в TRF 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 TRF 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 TRF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/-лъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	72.3 (65,1-78,8)	58.6 (51,0-65,8)
	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15.7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Логаритмично трансформиран 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 СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

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

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел(T) 75 mg/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 на 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 лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy). Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран 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 подобрение на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран 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)
	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиолъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TAXOTERE във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен

карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

### Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7  $\mu\text{g/ml}$  със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности на 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 на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

### Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <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.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Задържане на течности*

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

## Комбинирана терапия

### *Доксорубицин*

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

### *Капецитабин*

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

### *Цисплатин*

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

### *Цисплатин и 5-флуороурацил*

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

### *Преднизон и дексаметазон*

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

### *Преднизон*

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Флакони с концентрат:  
полисорбат 80.  
лимонена киселина

Флакони с разтворител:  
етанол 95%  
вода за инжекции



## 6.2 Несъвместимости

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

## 6.3 Срок на годност

- 3 години
- Предварителен разтвор: Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор, обаче, е доказана за 8 часа при съхранение между 2°C и 8°C или при стайна температура (под 25°C).
- Инфузионен разтвор: инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на 4 часа при стайна температура (под 25°C).

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка блистерна опаковка съдържа:

- един едnodозов флакон с концентрат и,
- един едnodозов флакон с разтворител.

### Флакон TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат за инфузионен разтвор

Флакон 15 ml, от прозрачно стъкло Тип I с червена отчупваща се капачка.

Този флакон съдържа 2 ml от 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 94,4 mg/2,36 ml). Обемът на напълване е установен по време на разработването на TAXOTERE за компенсиране загубата на течност по време на приготвяне на предварителния разтвор поради разпенване, полепване по стените на флакона и "мъртвия обем". Напълването с излишък гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за флакон TAXOTERE има минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml съдържащи 10 mg/ml доцетаксел, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 80 mg за флакон.

### Флакон с разтворител

Флакон 15 ml, от прозрачно стъкло Тип I с прозрачна, безцветна, отчупваща се капачка.

Флаконът с разтворител съдържа 6 ml 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции (обем на напълване 7,33 ml). Прибавянето на цялото съдържание на флакона с разтворителя към флакона TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат за инфузионен разтвор, гарантира премикс с концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

#### Подготовка за интравенозно приложение

##### a) Приготвяне на предварителния разтвор TAXOTERE (10 mg доцетаксел/ml)

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

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон TAXOTERE.

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

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

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

##### б) Приготвяне на инфузионния разтвор

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

Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в инфузионен сак или банка съдържаща 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.

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

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак или банка.

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

Както при всички парентерални продукти, предварителният разтвор TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/002

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

Дата на първо разрешение: 27 ноември 1995

Дата на последно подновяване: 27 ноември 2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOTERE 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel) (като трихидрат).

Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон концентрат съдържа 0,5 ml етанол, безводен (395 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бледожълт до кафеникавожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

TAXOTERE 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).

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

### Стомашен аденокарцином

TAXOTERE 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

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

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

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

### Препоръчителна 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, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> приложен 1 час след доксорубицин 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, препоръчителната 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 доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване,

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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната схема на прилагане 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, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

Препоръчителната 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

Препоръчителната 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 лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната 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 лъчетерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 химиолъчетерапия.

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

## Корекции на дозата по време на лечение

### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . 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, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60\text{ mg/m}^2$  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 трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  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).

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

#### Специални популации

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН, заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Хора в старческа възраст

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

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



### 4.3 Противопоказания

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

Пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

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

#### 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).

### Задържане на течности

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

### Респираторни нарушения

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

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната 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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

## Нервна система

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

## Кардиотоксичност

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

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

## Нарушения на очите

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

## Други

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

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

### Усложнена неутропения

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

### Стомашно-чревни реакции

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

### Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

### Левкемия

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

### Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) и общата преживяемост (OS),

положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ (вж. точка 5.1).

#### Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с ТСФ трябва да бъдат строго наблюдавани.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g (0,5 ml) на флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

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

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността на пациентите да шофират или работят с машини.

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

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

Доцетаксел се свързва във висока степен с протеините (> 95%). Въпреки че евентуалните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилагани лекарствени продукти не са 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.

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Контрацепция при мъже и жени

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастузумаб 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 трастузумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

### Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често

съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив със или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, диспнея и треска или студени тръпки. Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

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

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече. Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 76,4%); анемия (степен 3/4: 8,9%); фебрилна неутропения	тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%)		

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък: 0,2%); коремна болка (тежка: 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка: 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увелчена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST (< 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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



### *Нарушения на нервната система*

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/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 алоpecia 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 задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m<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.

### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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 (нетезка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		аритмия (нетезка);
Съдови нарушения		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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			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 (не тежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 8,1%); задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кръвта (< 2,5%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 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%); задържане на течности (тежко: 0,7%);	реакция на мястото на инфузия; болка	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	треска (G3/4: 1,2%)		
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; запек; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<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 Herceptin плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

*Сърдечни нарушения*

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

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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	дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%)	замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); запек (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); обезцветяване на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%);

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
съединителната тъкан		болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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) - сборни данни

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и подкожната тъкан	<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 теллото (степен 3/4: 0%); намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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)

#### *Нарушения на нервната система*

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

#### *Сърдечни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

При проучването TAX316 алоpecia, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

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



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

При проучването TAx316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване, е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в TAC рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във FAC рамото.

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

#### *Остра левкемия/миелодиспластичен синдром*

След 10 години проследяване при проучването TAx316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти.

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява при 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 получавали флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

#### *Неутропенични усложнения*

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намалела 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 (степен 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

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

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на G-CSF. G-CSF е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато

пациентите са получили профилактично G-CSF, при 15,6% и 12,9% от пациентите без профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, 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		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	запек; езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); запек (степен 3/4: 0,4%);	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж;	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	намалено тегло		повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

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

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

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

##### *Нарушения на имунната система*

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

##### *Нарушения на нервната система*

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

##### *Нарушения на очите*

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на

свърхчувствителност. 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 сълъзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

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

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

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

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

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

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

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

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02.

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

ТАС-лекувани 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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



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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), 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> (521 пациенти във ФАС 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 на 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. TAXOTERE е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали ФАС.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с ФАС рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с ФАС (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 ФАС (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>			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
<b>Възрастова категория 2</b>			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
<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.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация):

Подгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Коефициент на риск (ТАС/ФАС) (95% CI)	p-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 = прогестеронон 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.

#### *TAXOTERE като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема 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 доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца,  $p = 0,38$ ) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици,  $p = 0,54$ ), доцетаксел 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (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).

Проведно 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%).

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

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (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.

#### *TAXOTERE в комбинация с трастузумаб*

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб 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 трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб <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 анализ (*intent-to-treat*)

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

#### *TAXOTERE в комбинация с капецитабин*

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $1 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици

последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин ( $p = 0,0126$ ). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия);  $p = 0,0058$ . Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  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 опиоидни 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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.

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

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

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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми 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 референтната терапевтичната комбинация VCis.

### Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS  $\geq$  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	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Коефициент на риск:	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
р-стойност <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
р-стойност*	0,0005	< 0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
р-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 -12,1)
р-стойност*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>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 изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (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 (ТТР). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (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

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, 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 подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имат по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника (p = 0,0121), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky (p = 0,0088), в сравнение с пациентите, лекувани с CF.



### Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуороурацил (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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TRF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> последван от 5-флуороурацил (F) 1 000 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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TRF 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 TRF 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 TRF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/-лъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	72.3 (65,1-78,8)	58.6 (51,0-65,8)
	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128 15.7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Логаритмично трансформиран 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 подskalите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианата на времето до първо влошаване по СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интезитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

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

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел(T) 75 mg/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 интавенозна 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 на ден 1, последван от продължителна интавенозна 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 лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy). Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран 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 подобрение на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран 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)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-стойност	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиолъчетерапия]% (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-стойност	0,209	

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TAXOTERE във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен

карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

### Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7  $\mu$ g/ml със съответна AUC 4,6 h. $\mu$ g/ml. Средните стойности на 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 на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

### Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <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.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Задържане на течности*

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

### Комбинирана терапия

#### *Доксорубицин*

Когато се използват в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и плазмените нива на доксорубицинол (метаболит на доксорубицин). Фармакокинетиката на

доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид не се повлиява от едновременното им приложение.

#### *Капецитабин*

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

#### *Цисплатин*

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

#### *Цисплатин и 5-флуороурацил*

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

#### *Преднизон и дексаметазон*

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

#### *Преднизон*

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

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

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Полисорбат 80  
Етанол, безводен  
Лимонена киселина

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон  
2 години

#### След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

#### След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).

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

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

7 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) със зелена алуминиева обкатка и зелена пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 1 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

#### Подготовка за интравенозно приложение

##### Приготвяне на инфузионния разтвор

**НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разтваряне с разтворител и е готов за добавяне в разтвора за инфузия.**

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

Ако флаконите са съхранявани в хладилник, оставете необходимия брой кутии TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор да престоят 5 минути преди употреба под 25°C. Може да са необходими повече от 1 флакон TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка с игла 21G.

**В TAXOTERE 20 mg/1 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

Необходимият обем TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща или 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия.

Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел използвайте по-голям обем инфузионен носител така, че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак или банка.

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

Както при всички парентерални продукти, разтворът за инфузия TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/003

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

Дата на първо разрешение: 27 ноември 1995

Дата на последно подновяване: 27 ноември 2005

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

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOTERE 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel) (като трихидрат).

Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон концентрат съдържа 2 ml етанол, безводен (1,58 g).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бледожълт до кафеникавожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

TAXOTERE 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).

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

### Стомашен аденокарцином

TAXOTERE 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

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

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

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

### Препоръчителна 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, препоръчителната 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, препоръчителната 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 трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване,

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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната схема на прилагане 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, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

Препоръчителната 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

Препоръчителната 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 лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната 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 лъчетерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 химиолъчетерапия.

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

## Корекции на дозата по време на лечение

### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . 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, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60\text{ mg/m}^2$  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 трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  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).

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

#### Специални популации

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН, заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Хора в старческа възраст

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

Пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

Пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради липса на данни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Противопоказанията за други лекарства при комбиниране с доцетаксел също важат.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана 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/ $\text{mm}^3$  (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 (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 доксорубицин и циклофосфамид (TAC), фебрилната неутропения и/или неутропеничната инфекция се появяват по-рядко, когато пациентките получават първична профилактика с G-CSF. Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациентки, които получават адювантна терапия с TAC за лечение на рак на гърдата, за да се намали рискът от усложнена неутропения (фебрилна неутропения, пролонгирана неутропения или неутропенична инфекция). Пациентки, получаващи TAC, трябва да бъдат мониторираны строго (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### 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).

### Задържане на течности

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

### Респираторни нарушения

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

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната 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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

## Нервна система

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

## Кардиотоксичност

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

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

## Нарушения на очите

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

## Други

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

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

### Усложнена неутропения

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

### Стомашно-чревни реакции

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

### Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

### Левкемия

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

### Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) и общата преживяемост (OS),

положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ (вж. точка 5.1).

#### Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с ТСФ трябва да бъдат строго наблюдавани.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 1.58 g (2 ml) на флакон, еквивалентен на 40 ml бира или 17 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високо-рискови групи, като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността на пациентите да шофират или работят с машини.

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

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

Доцетаксел се свързва във висока степен с протеините (> 95%). Въпреки че евентуалните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилагани лекарствени продукти не са 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.

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Контрацепция при мъже и жени

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастузумаб 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 трастузумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

### Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често

съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив със или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, диспнея и треска или студени тръпки. Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

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

Обикновено реакциите на мястото на инфузията са леки и се състоят в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената. Задържането на течности включва събития като периферни отоци и не толкова често плеврален излив, перикарден излив, асцит и наддаване на тегло. Периферните отоци обикновено започват по долните крайници и могат да се генерализират с наддаване на тегло 3 kg и повече. Задържането на течности е кумулативно по честота и тежест (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 76,4%); анемия (степен 3/4: 8,9%); фебрилна неутропения	тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%)		

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък: 0,2%); коремна болка (тежка: 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка: 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увелчена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST (< 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

### *Нарушения на нервната система*

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/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 алоpecia 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 задръжането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задръжане 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.

### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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 (нетежка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		аритмия (нетежка);
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	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%); задръжане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			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 (не тежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 8,1%); задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кръвта (< 2,5%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 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%); задържане на течности (тежко: 0,7%);	реакция на мястото на инфузия; болка	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	треска (G3/4: 1,2%)		
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; запек; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	



Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-СТС 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 Нерсептин плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

*Сърдечни нарушения*

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

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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	дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%)	замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); запек (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); обезцветяване на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%);

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
съединителната тъкан		болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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) - сборни данни

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и подкожната тъкан	<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 теллото (степен 3/4: 0%); намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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)

#### *Нарушения на нервната система*

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

#### *Сърдечни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

При проучването TAX316 алоpecia, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

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

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

При проучването TAx316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване, е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в TAC рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във FAC рамото.

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

#### *Остра левкемия/миелодиспластичен синдром*

След 10 години проследяване при проучването TAx316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти.

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява при 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 получавали флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

#### *Неутропенични усложнения*

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намалела 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 (степен 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

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

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на G-CSF. G-CSF е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато

пациентите са получили профилактично G-CSF, при 15,6% и 12,9% от пациентите без профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, 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		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	запек; езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение



Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); запек (степен 3/4: 0,4%);	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж;	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	намалено тегло		повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

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

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

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

##### *Нарушения на имунната система*

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

##### *Нарушения на нервната система*

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

##### *Нарушения на очите*

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на

свърхчувствителност. 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 сълъзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

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

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много редки случаи на кожен лупус еритематозус и булозни ерупции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза са съобщавани 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. Има съобщения за случаи на персистираща алопеция.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

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

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

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

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD02.

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

ТАС-лекувани 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), 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> (521 пациенти във ФАС 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 на 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. TAXOTERE е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали ФАС.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с ФАС рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с ФАС (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 ФАС (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>			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
<b>Възрастова категория 2</b>			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
<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.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация)

Подгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Коефициент на риск (ТАС/ФАС) (95% CI)	p-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 = прогестероново 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.

#### *TAXOTERE като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема 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 доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца,  $p = 0,38$ ) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици,  $p = 0,54$ ), доцетаксел 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (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).

Проведно 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%).

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

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (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.

#### *TAXOTERE в комбинация с трастузумаб*

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб 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 трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб <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 анализ (*intent-to-treat*)

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

#### *TAXOTERE в комбинация с капецитабин*

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $1 \text{ 250 mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици



последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин ( $p = 0,0126$ ). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия);  $p = 0,0058$ . Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  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 опиоидни 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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.

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

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

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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми 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 референтната терапевтичната комбинация VCis.

### Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS  $\geq$  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	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Коефициент на риск:	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
р-стойност <sup>†*</sup>	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
р-стойност*	0,0005	< 0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
р-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 -12,1)
р-стойност*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>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 изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (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 (ТТР). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (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

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

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

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

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

### Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  последван от цисплатин (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  последвани от 5-флуороурацил (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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TRF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  последван от 5-флуороурацил (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TPF рамото са получили перорална антибиотична профилактика с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно за 10 дни започвайки от 5-ия ден на всеки цикъл, или еквивалент. Първичната крайна точка при това 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 SCCN (Intent-to-Treat анализ)

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

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

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

\*\* Логаритмично трансформиран 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 подскалите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианата на времето до първо влошаване по СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

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

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

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  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 на 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 лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране ( $2 \text{ Gy}$  на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза  $70\text{-}72 \text{ Gy}$ ). 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) =  $0,54\text{-}0,90$ ) 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  $0,56\text{-}0,90$ ; логаритмично трансформиран ренков тест,  $p = 0,004$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу:

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

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

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

Педиатрична популация

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

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

Фармакокинетиката на доцетаксел е оценена при пациенти с рак след прилагане на 20-115 mg/m<sup>2</sup> по време на проучванията от фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживот за фазите α, β и γ съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлуks на доцетаксел от периферния компартимент.

## Разпределение

След приложение 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 на 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 на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

## Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <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.

## Специални популации

### *Възраст и пол*

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Задържане на течности*

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

## Комбинирана терапия

### *Доксорубицин*

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

### *Капецитабин*

Проучване фаза I, оценяващо ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел и обратното показва, че капецитабин не влияе върху фармакокинетиката на доцетаксел (C<sub>max</sub> и AUC) и доцетаксел няма ефект върху фармакокинетиката на съответния метаболит на капецитабин наречен 5'-DFUR.

### *Цисплатин*

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



### *Цисплатин и 5-флуороурацил*

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

### *Преднизон и дексаметазон*

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

### *Преднизон*

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Полисорбат 80  
Етанол безводен  
Лимонена киселина

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

#### След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).

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

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

7 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) с пурпурна алуминиева обкатка и пурпурна пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 4 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

#### Подготовка за интравенозно приложение

##### Приготвяне на инфузионния разтвор

**Не използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разтваряне с разтворител и е готов за добавяне в разтвора за инфузия.**

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

Ако флаконите са съхранявани в хладилник, оставете необходимия брой кутии TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор да престоят 5 минути преди употреба под 25°C. Може да са необходими повече от 1 флакон TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка с игла 21G.

**В TAXOTERE 80 mg/4 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

Необходимият обем TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща или 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия.

Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел използвайте по-голям обем инфузионен носител така, че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак или банка.

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

Както при всички парентерални продукти, разтворът за инфузия TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/004

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

Дата на първо разрешение: 27 ноември 1995

Дата на последно подновяване: 27 ноември 2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg доцетаксел (docetaxel) (като трихидрат).

Един флакон от 8 ml концентрат съдържа 160 mg доцетаксел.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон концентрат съдържа 4 ml етанол, безводен (3,16 g).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бледожълт до кафеникавожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Рак на гърдата

TAXOTERE 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).

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

### Стомашен аденокарцином

TAXOTERE 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

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

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

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

### Препоръчителна 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, препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m<sup>2</sup> приложен 1 час след доксорубицин 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, препоръчителната 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 доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>).

В комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза на доцетаксел е 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, като трастузумаб се прилага ежеседмично. В хода на основното изпитване,

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

В комбинация с капецитабин, препоръчителната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната схема на прилагане 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, препоръчителната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия.

#### Рак на простатата

Препоръчителната 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

Препоръчителната 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 лъчетерапия (TAX 323)  
За индукционно лечение на иноперабилен локално напреднал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната 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 лъчетерапия.
- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)  
За индукционно лечение на пациенти с локално напреднал (практически невъзможно хирургично отстраняване, малка вероятност за хирургично лечение и с цел запазване на органа) сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN), препоръчителната доза доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  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 химиолъчетерапия.

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

## Корекции на дозата по време на лечение

### Общи

Доцетаксел трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . 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, доксорубин и циклофосфамид (ТАС) адювантна терапия за рак на гърдата. При пациентките, развиващи фебрилна неутропения и/или неутропенична инфекция, дозата на доцетаксел трябва да се намали на  $60\text{ mg/m}^2$  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 трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта трастузумаб.

### В комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил

Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на доцетаксел трябва да бъде намалена от  $75$  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).

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

#### Специални популации

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза 100 mg/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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST > 1,5 пъти ГГН, заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН и билирубин > 1 пъти ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Хора в старческа възраст

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

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



### 4.3 Противопоказания

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

Пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

Пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради липса на данни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Противопоказанията за други лекарства при комбиниране с доцетаксел също важат.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Хематология

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

#### 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).

### Задържане на течности

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

### Респираторни нарушения

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

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти, лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  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, препоръчителната 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 изпитване е изключило пациенти с ALT и/или AST  $>$  1,5 пъти ГГН и с алкална фосфатаза  $>$  2,5 пъти ГГН и билирубин  $>$  1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен при стриктни показания. Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с доцетаксел в комбинация при другите показания.

### Пациенти с бъбречно увреждане

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

## Нервна система

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

## Кардиотоксичност

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

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

## Нарушения на очите

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

## Други

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

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

### Усложнена неутропения

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

### Стомашно-чревни реакции

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

### Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

### Левкемия

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

### Пациенти с 4+ лимфни възли

Тъй като ползата, наблюдавана при пациенти с 4+ лимфни възли не е статистически значима по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) и общата преживяемост (OS),

положителното съотношение полза/риск за ТАС при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно доказано при окончателния анализ (вж. точка 5.1).

#### Хора в старческа възраст

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

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

От 300 (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта) пациенти, лекувани с доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при проучването за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при хора в старческа възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция са възникнали с честота  $\geq 10\%$  по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти. Хората в старческа възраст, лекувани с ТСФ трябва да бъдат строго наблюдавани.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 3,16 g (4 ml) на флакон, еквивалентен на 80 ml бира или 33 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

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

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

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността на пациентите да шофират или работят с машини.

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

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

Доцетаксел се свързва във висока степен с протеините (> 95%). Въпреки че евентуалните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилагани лекарствени продукти не са 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.

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Контрацепция при мъже и жени

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност за всички показания

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

- 1 312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m<sup>2</sup> и 75 mg/m<sup>2</sup> доцетаксел като монотерапия
- 258 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин
- 406 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин
- 92 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с трастузумаб
- 255 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с капецитабин
- 332 пациенти, които са получавали доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 1 276 пациенти (744 и 532 съответно при TAX 316 и GEICAM 9 805), които са получавали доцетаксел в комбинация с доксорубин и циклофосфамид (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 300 пациенти със стомашен аденокарцином (221 пациенти във фаза III частта от проучването и 79 пациенти във фаза II частта), които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).
- 174 и 251 пациенти с рак на главата и шията, които са получавали доцетаксел в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

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

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

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

При комбинацията с трастузумаб 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 трастузумаб в сравнение с монотерапията с TAXOTERE.

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани често с доцетаксел:

### Нарушения на имунната система

В повечето случаи, реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел и обикновено са леки до умерени. Най-често

съобщаваните симптоми са зачервяване, обрив със или без сърбеж, стягане в гърдите, болки в гърба, диспнея и треска или студени тръпки. Тежките реакции се характеризират с хипотония и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

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

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

#### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекции (степен 3/4: 5,7%; включително сепсис и пневмония, фатални при 1,7%)	инфекция свързана с 4 степен неутропения (степен 3/4: 4,6%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 76,4%); анемия (степен 3/4: 8,9%); фебрилна неутропения	тромбоцитопения (степен 4: 0,2%)	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност (степен 3/4: 5,3%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 4,1%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 4%)		

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	дисгеузия (тежка: 0,07%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 0,7%)	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		хипотония; хипертония; кръвоизливи	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея (тежка: 2,7%)		
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 5,3%); диария (степен 3/4: 4%); гадене (степен 3/4: 4%); повръщане (степен 3/4: 3%)	запек (тежък: 0,2%); коремна болка (тежка: 1%); стомашно-чревен кръвоизлив (тежък: 0,3%)	езофагит (тежък: 0,4%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; кожни реакции (степен 3/4: 5,9%); нарушения на ноктите (тежки: 2,6%)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия (тежка: 1,4%)	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задържане на течности (тежко: 6,5%) астения (тежка: 11,2%); болка	реакции на мястото на инфузия; гръдна болка без сърдечно засягане (тежка: 0,4%)	
Изследвания		степен 3/4 увеличен билирубин в кръвта (< 5%); степен 3/4 увеличена алкална фосфатаза в кръвта (< 4%); степен 3/4 увеличен AST (< 3%); степен 3/4 увеличен ALT (< 2%)	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> като монотерапия при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

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



### *Нарушения на нервната система*

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с доцетаксел 100 mg/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 алоpecia 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 задържането на течности е било 16,4 седмици (в рамките от 0 до 42 седмици). Началото на умерено до тежко задържане е забавено (медиана на кумулативната доза: 818,9 mg/m<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.

### Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> монотерапия при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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 (нетежка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 0,8%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 2,5%)
Сърдечни нарушения		аритмия (нетежка);
Съдови нарушения		хипотония
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 3,3%); стоматит (степен 3/4: 1,7%); повръщане (степен 3/4: 0,8%); диария (степен 3/4: 1,7%)	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%); задържане на течности (тежко: 0,8%); болка	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с доксорубин при рак на гърдата

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 7,8%)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 4: 91,7%); анемия (степен 3/4: 9,4%); фебрилна неутропения; тромбоцитопения (степен 4: 0,8%)		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3: 0,4%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност; аритмия (нетезка)	
Съдови нарушения			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 (не тежка)		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (тежка: 8,1%); задържане на течности (тежко: 1,2%); Болка	реакции на мястото на инфузия	
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (< 2,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в	степен 3/4 повишен AST (< 1%); степен 3/4 повишен ALT (< 1%)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кръвта (< 2,5%)	

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 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%); задържане на течности (тежко: 0,7%);	реакция на мястото на инфузия; болка	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
	треска (G3/4: 1,2%)		
Изследвания		степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (2,1%); степен 3/4 повишен ALT (1,3%)	степен 3/4 повишен AST (0,5%); степен 3/4 повишена алкална фосфатаза в кръвта (0,3%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); фебрилна неутропения (включва и неутропения, свързана с треска и употреба на антибиотици) или неутропеничен сепсис;	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	
Психични нарушения	Безсъние	
Нарушения на нервната система	парестезии; главоболие; промяна на вкуса; хипоестезия	
Нарушения на очите	увеличена лакримация; конюнктивит	
Сърдечни нарушения		сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Лимфедем	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис; фаринго-ларингеална болка; назофарингит ; диспнея; кашлица; ринорея	
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане; запек; стоматит; диспепсия; коремна болка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; еритема; обрив; нарушения на ноктите	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия; артралгия; болка в крайниците; болка в костите; болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток; треска; умора; възпаление на лигавиците; болка; грипоподобно заболяване; гръдна болка; студени тръпки	летаргия
Изследвания	повишено тегло	

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с трастузумаб при рак на гърдата

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести: Хематологичната токсичност е увеличена при пациенти получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с доцетаксел като монотерапия (32% степен 3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Да се отбележи, че е вероятно това да е недооценено, тъй като е известно, че доцетаксел като монотерапия в доза от 100 mg/m<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 Herceptin плюс доцетаксел (23% спрямо 17% при пациенти, лекувани с доцетаксел като монотерапия).

*Сърдечни нарушения*

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

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с капецитабин при рак на гърдата

<b>Системо-органи класове по MedDRA</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	дехидратация (степен 3/4: 2%);
Нарушения на нервната система	дисгеузия (степен 3/4: < 1%); парестезия (степен 3/4: < 1%)	замайване; главоболие (степен 3/4: < 1%); периферна невропатия
Нарушения на очите	увеличена лакримация	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринголарингеална болка (степен 3/4: 2%)	диспнея (степен 3/4: 1%); кашлица (степен 3/4: < 1%); епистаксис (степен 3/4: < 1%)
Стомашно-чревни нарушения	стоматит (степен 3/4: 18%); диария (степен 3/4: 14%); гадене (степен 3/4: 6%); повръщане (степен 3/4: 4%); запек (степен 3/4: 1%); коремна болка (степен 3/4: 2%); Диспепсия	горна коремна болка; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром ръка-крак (степен 3/4: 24%) алопеция (степен 3/4: 6%); нарушения на ноктите (степен 3/4: 2%)	дерматит; еритематозен обрив (степен 3/4: < 1%); обезцветяване на ноктите; онихолиза (степен 3/4: 1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и	миалгия (степен 3/4: 2%); артралгия (степен 3/4: 1%)	болка в крайниците (степен 3/4: < 1%);

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
съединителната тъкан		болка в гърба (степен 3/4: 1%);
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения (степен 3/4: 3%); треска (степен 3/4: 1%); умора/слабост (степен 3/4: 5%); периферен оток (степен 3/4: 1%);	летаргия; болка
Изследвания		намалено тегло; степен 3/4 повишен билирубин в кръвта (9%)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с преднизон или преднизолон при рак на гърдата

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 3,3%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 32%); анемия (степен 3/4: 4,9%)	тромбоцитопения; (степен 3/4: 0,6%); фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност (степен 3/4: 0,6%)
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на нервната система	периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%); дисгеузия (степен 3/4: 0%)	периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0%)
Нарушения на очите		увеличена лакримация (степен 3/4: 0,6%)
Сърдечни нарушения		намалена сърдечна левокамерна функция (степен 3/4: 0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		епистаксис (степен 3/4: 0%); диспнея (степен 3/4: 0,6%); кашлица (степен 3/4: 0%)
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 2,4%); диария (степен 3/4: 1,2%); стоматит/фарингит (степен 3/4: 0,9%); повръщане (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция; нарушения на ноктите (не тежки)	ексфолиативен обрив (степен 3/4: 0,3%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия (степен 3/4: 0,3%); миалгия (степен 3/4: 0,3%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора (степен 3/4: 3,9%); Задържане на течности (тежко: 0,6%)	

Табличен списък на нежеланите реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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) - сборни данни

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

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
и подкожната тъкан	<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 теллото (степен 3/4: 0%); намаляване на теллото (степен 3/4: 0,2%)	

Описание на избрани нежелани реакции при адювантна терапия с TAXOTERE 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)

#### *Нарушения на нервната система*

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

#### *Сърдечни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

При проучването TAX316 алоpecia, персистираща по време на периода на проследяване след края на химиотерапията, е наблюдавана при 687 ТАС пациенти и 645 ФАС пациенти. В края на периода на проследяване, персистираща алоpecia е наблюдавана при 29 ТАС пациенти (4,2%) и 16 ФАС пациенти (2,4%).

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

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



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

При проучването TAx316, периферен оток, персистиращ по време на периода на проследяване, е наблюдаван при 19 пациенти от 119-те пациенти с периферен оток в TAC рамото и при 4 пациенти от 23-ма пациенти с периферен оток във FAC рамото.

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

#### *Остра левкемия/миелодиспластичен синдром*

След 10 години проследяване при проучването TAx316, остра левкемия е съобщена при 4 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти. Миелодиспластичен синдром е съобщен при 2 от 744 TAC пациенти и при 1 от 736 FAC пациенти.

За среден период на проследяване от 77 месеца, остра левкемия се появява при 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 получавали флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид. В нито една от групите не са диагностицирани пациенти с миелодиспластичен синдром.

#### *Неутропенични усложнения*

Таблицата по-долу показва, че честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намалела 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 (степен 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

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

Описание на избрани нежелани реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при стомашен аденокарцином

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 17,2% и 13,5% от пациентите, независимо от прилагането на G-CSF. G-CSF е използван за вторична профилактика при 19,3% от пациентите (10,7% от циклите). Фебрилна неутропения и неутропенична инфекция възникват съответно при 12,1% и 3,4% от пациентите, когато

пациентите са получили профилактично G-CSF, при 15,6% и 12,9% от пациентите без профилактичен G-CSF (вж. точка 4.2).

Табличен списък на нежеланите реакции на TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил при рак на глава и шия

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%); неутропенична инфекция		
Неоплазми-доброкачествени, 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		нарушения на слуха	
Сърдечни нарушения		миокардна исхемия (степен 3/4: 1,7%)	аритмия (степен 3/4: 0,6%)
Съдови нарушения		венозно нарушение (степен 3/4: 0,6%)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 0,6%); стоматит (степен 3/4: 4,0%); диария (степен 3/4: 2,9%); повръщане (степен 3/4: 0,6%)	запек; езофагит/дисфагия/ болка при преглъщане (степен 3/4: 0,6%); коремна болка; диспепсия; стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 10,9%)	обрив със сърбеж; суха кожа; ексфолиация на	

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
		кожата (степен 3/4: 0,6%)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,6%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 3,4%); треска (степен 3/4: 0,6%); задържане на течности; оток		
Изследвания		повишено тегло	

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Инфекции и инфестации	инфекция (степен 3/4: 6,3%)	неутропенична инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		ракова болка (степен 3/4: 1,2%)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения (степен 3/4: 83,5%); анемия (степен 3/4: 12,4%); тромбоцитопения (степен 3/4: 4,0%); фебрилна неутропения		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия (степен 3/4: 12,0%)		
Нарушения на нервната система	дисгеузия/паросмия (степен 3/4: 0,4%); периферна сензорна невропатия (степен 3/4: 1,2%)	замайване (степен 3/4: 2,0%); периферна моторна невропатия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на очите		увеличена лакримация	конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	нарушения на слуха (степен 3/4: 1,2%)		
Сърдечни нарушения		аритмия (степен 3/4: 2,0%)	миокардна исхемия
Съдови нарушения			венозно нарушение

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести нежелани реакции	Чести нежелани реакции	Нечести нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	гадене (степен 3/4: 13,9%); стоматит (степен 3/4: 20,7%); повръщане (степен 3/4: 8,4%); диария (степен 3/4: 6,8%); езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (степен 3/4: 12,0%); запек (степен 3/4: 0,4%);	диспепсия (степен 3/4: 0,8%); стомашно-чревна болка (степен 3/4: 1,2%); стомашно-чревна хеморагия (степен 3/4: 0,4%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция (степен 3/4: 4,0%); обрив със сърбеж;	суха кожа; десквамация	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия (степен 3/4: 0,4%)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	летаргия (степен 3/4: 4,0%); треска (степен 3/4: 3,6%); задържане на течности (степен 3/4: 1,2%); оток (степен 3/4: 1,2%)		
Изследвания	намалено тегло		повишено тегло

#### Постмаркетингов опит

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

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

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

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

##### *Нарушения на имунната система*

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

##### *Нарушения на нервната система*

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

##### *Нарушения на очите*

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарствения продукт и свързани с реакции на

свърхчувствителност. 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 сълъзене. Има съобщения за случаи на кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с доцетаксел.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

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

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщавани са редки случаи на миокарден инфаркт.

#### *Съдови нарушения*

Съобщавани са редки случаи на венозен тромбоемболизъм.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много редки случаи на кожен лупус еритематозус и булозни ерупции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза са съобщавани 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. Има съобщения за случаи на персистираща алопеция.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

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

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

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

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD 02.

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рак на гърдата

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

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

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

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

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

ТАС-лекувани 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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



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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup>, приложен 1 час след доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup> (539 пациенти в ТАС рамото), 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> (521 пациенти във ФАС 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 на 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. TAXOTERE е прилаган като 1-часова инфузия, всички други лекарствени продукти са прилагани интравенозно на 1 ден всяка 3 седмица. Първичната профилактика с G-CSF е била задължителна в ТАС рамото, след като 230 пациенти са били рандомизирани. Честотата на неутропения, фебрилна неутропения и неутропенична инфекция от 4-та степен е намаляла при пациенти, получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.8). В двете рамена, след последния цикъл на химиотерапията, пациенти с ER+ и/или PgR+ тумори, са получавали тамоксифен 20 mg еднократно дневно, за период до 5 години. Адювантна лъчетерапия е била прилагана съгласно валидните ръководства относно инструкциите за участие и е прилагана на 57,3% от пациентите, които са получавали ТАС и при 51,2% от пациентите, които са получавали ФАС.

Средната продължителност на проследяването е била 77 месеца. Демонстрирана е сигнификантно по-дълга преживяемост, свободна от прогресия при ТАС рамото, сравнено с ФАС рамото. Лекуваните ТАС пациенти имат 32% намаляване на риска от релапс, сравнени с лекуваните с ФАС (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 ФАС (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>			
<50 години	260	0,67	0,43-1,05
≥50 години	279	0,67	0,43-1,05
<b>Възрастова категория 2</b>			
<35 години	42	0,31	0,11-0,89
≥35 години	497	0,73	0,52-1,01
<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.

Проведени и представени тук по-долу са експлораторни подгрупови анализи за преживяемост, свободна от заболяване, при пациенти, които отговарят на критериите на 2009 St. Gallen за химиотерапия – (ITT популация)

Подгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Коефициент на риск (ТАС/ФАС) (95% CI)	p-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 = прогестеронон 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.

#### *TAXOTERE като монотерапия*

С доцетаксел в препоръчителната доза и схема 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 доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици). Без да повлиява времето на обща преживяемост (доцетаксел 15 месеца в сравнение с доксорубицин 14 месеца,  $p = 0,38$ ) или времето до прогресия (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици,  $p = 0,54$ ), доцетаксел 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 доксорубицин (9%) са прекратили лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентките, неповлияни се от антрациклин, доцетаксел е сравнен с комбинацията митомицин С и винбластин (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).

Проведно 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%).

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

По време на това изпитване, рамо АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекция (8% спрямо 2,4%), диария (7,5% спрямо 1,4%), астения (8,5% спрямо 2,4%) и болка (2,8% спрямо 0%) в сравнение с рамо АС. От друга страна, рамо АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с рамо АТ, а също така и по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с  $\geq 20\%$  (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.

#### *TAXOTERE в комбинация с трастузумаб*

Доцетаксел в комбинация с трастузумаб 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 трастузумаб; 60% от пациентките са получавали преди това адювантна химиотерапия на база антрациклин. Доцетаксел плюс трастузумаб са ефикасни при пациентките, независимо дали са получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно изпитване е имунохистохимичен (ИНС). Малък брой пациентки са изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това изпитване, 87% от пациентките са имали ИНС 3+ заболяване и 95% от включените пациентки са имали ИНС 3+ и/или FISH позитивно заболяване. Резултатите за ефикасност са резюмирани в следната таблица:

Параметър	Доцетаксел плюс трастузумаб <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 анализ (*intent-to-treat*)

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

#### *TAXOTERE в комбинация с капецитабин*

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят прилагането на доцетаксел в комбинация с капецитабин за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична терапия, включваща антрациклин. По време на това изпитване, 255 пациентки са рандомизирани да получат терапия с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $1 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици

последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациентки са рандомизирани да получат монотерапия с доцетаксел ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-висока при рамото на комбинацията доцетаксел+капецитабин ( $p = 0,0126$ ). Медианата на преживяемост е 442 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 352 дни (доцетаксел като монотерапия). Общата обективна степен на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на изследователя) е 41,6% (доцетаксел + капецитабин) спрямо 29,7% (доцетаксел като монотерапия);  $p = 0,0058$ . Времето до прогресия на заболяването е по-добро при рамото на комбинацията доцетаксел + капецитабин ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до прогресия е 186 дни (доцетаксел + капецитабин) спрямо 128 дни (доцетаксел като монотерапия).

#### Недребноклетъчен белодробен рак

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

По време на изпитване фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресия (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост са значително по-дълги за доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  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 опиоидни 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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.

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

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

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

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

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

Вторичните крайни точки включват промяна на болката, общо оценяване на качеството на живот по EuroQoL-5D, Скалата за симптоми 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 референтната терапевтичната комбинация VCis.

### Рак на простатата

Безопасността и ефикасността на доцетаксел в комбинация с преднизон или преднизолон при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен рак на простатата са оценени в хода на рандомизирано многоцентрово изпитване фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS  $\geq$  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	17,4	16,5
95% CI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Коефициент на риск:	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
p-стойност <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Брой пациенти	291	282	300
Степен на повлияване на PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p-стойност*	0,0005	< 0,0001	--
Брой пациенти	153	154	157
Степен на повлияване на болката (%)	36,4	31,2	21,7
95% CI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-стойност*	0,0107	0,0798	--
Брой пациенти	141	134	137
Степен на повлияване на тумора (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 -12,1)
p-стойност*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>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 изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на доцетаксел при лечението на пациенти с метастатичен стомашен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които не са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване. Общо 445 пациенти с KPS > 70 са лекувани или с доцетаксел (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 (ТТР). Намалването на риска от прогресия е 32,1% и е свързано със значително по-дълго ТТР (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

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

\* Нестратифициран тест за логаритмично подреждане

Подгруповите анализи по възраст, пол и раса устойчиво са в полза на TCF рамото, 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 подобрене в полза на TCF рамото. Пациенти, лекувани с TCF имат по-дълго време до 5% окончателно влошаване на общия здравен статус по QLQ-C30 въпросника (p = 0,0121), и по-дълго време до окончателно влошаване на статуса по скалата на Karnofsky (p = 0,0088), в сравнение с пациентите, лекувани с CF.



Рак на главата и шията

- Индукционна химиотерапия последвана от лъчетерапия (TAX 323)  
Безопасността и ефикасността на доцетаксел при индукционно лечение на пациенти със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN) са оценени във фаза III на многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване (TAX323). При това проучване, 358 пациенти с иноперабилен локално напреднал SCCHN, и общо състояние по СЗО статус 0 или 1, са рандомизирани към едно от две терапевтични рамена. Пациентите в рамото на доцетаксел получават доцетаксел (T) 75 mg/m<sup>2</sup> последван от цисплатин (P) 75 mg/m<sup>2</sup> последвани от 5-флуороурацил (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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (TRF/PT). Пациентите в сравнителното рамо получават цисплатин (P) 100 mg/m<sup>2</sup> последван от 5-флуороурацил (F) 1 000 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 лъчетерапия (RT), съгласно практиката по места на лечебните заведения, за 7 седмици (PF/RT). Локорегионалната лъчетерапия е приложена или чрез конвенционална фракция (1,8 Gy-2,0 Gy веднъж дневно, 5 дни на седмица за обща доза от 66 до 77 Gy), или чрез ускорени/хиперфракционирани схеми на лъчетерапия (два пъти дневно, с минимален интервал между фракциите от 6 часа, 5 дни на седмица). Общо 70 Gy са препоръчани за ускорените схеми и 74 Gy за хиперфракционирани схеми. Хирургично отстраняване е било позволено след химиотерапия, преди или след лъчетерапията. Пациентите в TRF 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 TRF 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 TRF рамото в сравнение с PF рамото (медиана на OS: съответно 18,6 спрямо 14,5 месеца) с намаляване на риска от смъртност с 28%,  $p = 0,0128$ . Резултатите за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

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

Крайна точка	Доцетаксел + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Медиана на време на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Коригиран коефициент на риск: (95% CI) *p-стойност	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Най-добро общо повлияване от химиотерапия (%) (95% CI) ***p-стойност	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Най-добро общо повлияване от лечението в проучването [химиотерапия +/-лъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	72.3 (65,1-78,8)	58.6 (51,0-65,8)
	0,006	
Медиана на продължителност на повлияването от химиотерапия ± лъчетерапия (месеци) (95% CI)	n = 128  15.7 (13,4-24,6)	n = 106  11,7 (10,2-17,4)
Коефициент на риск (95% CI) **p-стойност	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Логаритмично трансформиран 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 подскалите за глава и шия (PSS-HN), предназначени за измерване на разбираемостта на говора, способността за хранене на обществени места, нормалност на диетата, е значително в полза на TPF рамото в сравнение с тези от PF.

Медианата на времето до първо влошаване по СЗО е значително по-дълга в рамото на TPF сравнено с PF. Скорът на интензитета на болката се подобрява по време на лечението в двете групи показвайки адекватно лечение на болката.

- Индукционна химиотерапия последвана от химиолъчетерапия (TAX 324)

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

Пациентите от рамото на доцетаксел получават доцетаксел(T) 75 mg/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 на 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 лъчетерапията е прилаган веднъж седмично карбоплатин (AUC 1,5) като едночасова интравенозна инфузия максимум до 7 дози. Лъчетерапия е прилагана с мегаволтова апаратура чрез веднъж дневно фракциониране (2 Gy на ден, 5 дни на седмица за 7 седмици, с обща доза 70-72 Gy). Хирургичното отстраняване на първичното място на заболяването и/или шията е можело да се има предвид по всяко време след завършване на CRT. Всички пациенти от рамото на доцетаксел са получавали антибиотична профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване, общата преживяемост (OS), е значително по-дълга (логаритмично трансформиран 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 подобрение на медианата PFS (35,5 месеца за TPF и 13,1 PF). Това е също статистически значимо с HR от 0,71; 95% CI 0,56-0,90; логаритмично трансформиран 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)
	0,070	
Най-добро общо повлияване (CR + PR) от лечението в проучването [химиотерапия +/- химиолъчетерапия]% (95% CI) ***p-стойност	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* некоригиран логаритмично трансформиран ренков тест

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

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

NA – неприложимо

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TAXOTERE във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията рак на гърдата, недребноклетъчен белодробен рак, рак на простатата, стомашен

карцином и рак на главата и шията, без да се включват тип II и III по-малко диференциран назофарингеален карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  съответно 4 min, 36 min и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавния ефлукс на доцетаксел от периферния компартимент.

### Разпределение

След приложение на доза от 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на едночасова инфузия, е получено средно пиково плазмено ниво 3,7  $\mu\text{g/ml}$  със съответна AUC 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности на 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 на тоталния клирънс от организма са приблизително 50%. Доцетаксел е свързан с плазмените протеини над 95%.

### Елиминиране

При трима пациенти с рак е проведено проучване с маркиран с <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.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

Популационен фармакокинетичен анализ е извършен с доцетаксел при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри, определени чрез модела са много близки до тези, получени при проучванията фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променя от възрастта или пола на пациента.

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Задържане на течности*

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

## Комбинирана терапия

### *Доксорубицин*

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

### *Капецитабин*

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

### *Цисплатин*

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

### *Цисплатин и 5-флуороурацил*

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

### *Преднизон и дексаметазон*

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

### *Преднизон*

Не е наблюдаван ефект на преднизон върху фармакокинетиката на доцетаксел.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Полисорбат 80  
Етанол безводен  
Лимонена киселина

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След отваряне на флакона

Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

#### След прибавяне към инфузионния сак

От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Веднъж прибавен, както е препоръчано, в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).

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

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

15 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I) със синя алуминиева обкатка и синя пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 8 ml концентрат.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с кожата, измийте го незабавно и старателно с вода и сапун. Ако концентратът или инфузионният разтвор на TAXOTERE влезе в контакт с лигавици, измийте го незабавно и старателно с вода.

## Подготовка за интравенозно приложение

### Приготвяне на инфузионния разтвор

**НЕ използвайте други лекарствени продукти с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разтваряне с разтворител и е готов за добавяне в разтвора за инфузия.**

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

Ако флаконите са съхранявани в хладилник, оставете необходимия брой кутии TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор да престоят 5 минути преди употреба под 25°C. Може да са необходими повече от 1 флакон TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Асептично изтеглете необходимото количество TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор, като използвате градуирана спринцовка с игла 21G.

**В TAXOTERE 160 mg/8 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

Необходимият обем TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде инжектиран с еднократна инжекция (едно впръскване) в инфузионен сак или банка от 250 ml, съдържаща или 5% разтвор на глюкоза или 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия.

Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел използвайте по-голям обем инфузионен носител така, че да не се надвишава концентрацията 0,74 mg/ml доцетаксел.

Смесете като разклащате с ръце инфузионния сак или банка.

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

Както при всички парентерални продукти, разтворът за инфузия TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи утайка трябва да се изхвърлят.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/005

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

Дата на първо разрешение: 27 ноември 1995

Дата на последно подновяване: 27 ноември 2005

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

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



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Aventis Pharma Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham, Essex RM10 7XS  
Великобритания

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Унгария

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

Неприложимо

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

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Доклад относно данните за общата преживяемост след 8 и 10 години наблюдение в изпитването GEICAM 9805.	8-годишни данни за OS: 31/12/2013 10-годишни данни за OS: 31/12/2015

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

**1 флакон ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор**

20 mg доцетаксел в 0,5 ml полисорбат 80 (40 mg/ml)

Обем на напълване: 24,4 mg/0,61 ml

**1 флакон разтворител за ТАХОТЕРЕ**

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции

Обем на напълване: 1,98 ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Флакон ТАХОТЕРЕ: полисорбат 80, лимонена киселина.

Флакон разтворител: етанол 95% във вода за инжекции

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

Всяка блистерна опаковка ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор съдържа:

- един едnodозов флакон концентрат и
- един едnodозов флакон разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**ВНИМАНИЕ:** Изисква се разреждане с цялото съдържание на флакона разтворител. Вижте приложеното упътване

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ЦИТОТОКСИЧЕН

Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на цитотоксични средства.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Флакони за еднократна употреба-изхвърлете правилно неизползваните количества

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**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 БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
КОНЦЕНТРАТ и РАЗТВОРИТЕЛ/ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор  
доцетаксел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

ТАХОТЕРЕ концентрат

РАЗТВОРИТЕЛ за ТАХОТЕРЕ



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

**ФЛАКОН/ TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор  
доцетаксел  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

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

0,5 ml (обем на напълване 0,61 ml)

**6. ДРУГО**

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

**ФЛАКОН/ РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

РАЗТВОРИТЕЛ за ТАХОТЕРЕ 20 mg/0,5 ml

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

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

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции  
1,5 ml (обем на напълване 1,98 ml)

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

**1 флакон ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml концентрат за инфузионен разтвор**

80 mg доцетаксел в 2 ml полисорбат 80 (40 mg/ml)

Обем на напълване: 94,4 mg/2,36 ml

**1 флакон разтворител за ТАХОТЕРЕ**

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции

Обем на напълване: 7,33 ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Флакон ТАХОТЕРЕ: полисорбат 80, лимонена киселина.

Флакон разтворител: етанол 95% във вода за инжекции

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

Всяка блистерна опаковка ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор съдържа:

- един едnodозов флакон концентрат и
- един едnodозов флакон разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**ВНИМАНИЕ:** Изисква се разреждане с цялото съдържание на флакона разтворител. Вижте приложеното упътване

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ЦИТОТОКСИЧЕН

Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на цитотоксични средства.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Флакони за еднократна употреба - изхвърлете правилно неизползваните количества

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Франция

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

EU/1/95/002/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**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 БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
КОНЦЕНТРАТ и РАЗТВОРИТЕЛ/ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор  
доцетаксел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

ТАХОТЕРЕ концентрат

РАЗТВОРИТЕЛ за ТАХОТЕРЕ

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**  
**ФЛАКОН/ ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор  
доцетаксел  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

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

2 ml (обем на напълване 2,36 ml)

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**  
**ФЛАКОН/РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

РАЗТВОРИТЕЛ за ТАХОТЕРЕ 80 mg/2 ml

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

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

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

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

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции  
6 ml (обем на напълване 7,33 ml)

**6. ДРУГО**

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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ТАХОТЕРЕ 20 mg/1 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор  
доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел като трихидрат.

Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

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

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

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

**Готов за добавяне към инфузионен разтвор**

**ВНИМАНИЕ:** Изтеглете необходимото количество от този концентрат доцетаксел (20 mg/ml) от флакона и го добавете директно към инфузионния разтвор. Вижте приложеното упътване.

Флакон за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ЦИТОТОКСИЧЕН**

Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на цитотоксични средства.

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

Годен до:

Срок на годност в инфузионен сак: вижте листовката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете правилно неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

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

Aventis Pharma S.A.,  
20 avenue Raymond Aron,  
92165 Antony Cedex,  
Франция

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

EU/1/95/002/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**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/ТАХОТЕРЕ 20 mg/1 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 20 mg/1 ml стерилен концентрат  
доцетаксел  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

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

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

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

**6. ДРУГО**

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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ТАХОТЕРЕ 80 mg/4 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор  
доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел като трихидрат.

Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 80 mg доцетаксел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

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

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**Готов за добавяне към инфузионен разтвор**

**ВНИМАНИЕ:** Изтеглете необходимото количество от този концентрат доцетаксел (20 mg/ml) от флакона и го добавете директно към инфузионния разтвор. Вижте приложеното упътване.

Флакон за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ЦИТОТОКСИЧЕН**

Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на цитотоксични средства.

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

Годен до:

Срок на годност в инфузионен сак: вижте листовката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете правилно неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

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

Aventis Pharma S.A.,  
20 avenue Raymond Aron,  
92165 Antony Cedex,  
Франция

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

EU/1/95/002/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**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/ТАХОТЕРЕ 80 mg/4 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 80 mg/4 ml стерилен концентрат  
доцетаксел  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

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

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

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

**6. ДРУГО**

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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ТАХОТЕРЕ 160 mg/8 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор  
доцетаксел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg доцетаксел като трихидрат.

Един флакон от 8 ml концентрат съдържа 160 mg доцетаксел.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

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

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**Готов за добавяне към инфузионен разтвор**

**ВНИМАНИЕ:** Изтеглете необходимото количество от този концентрат доцетаксел (20 mg/ml) от флакона и го добавете директно към инфузионния разтвор. Вижте приложеното упътване.

Флакон за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ЦИТОТОКСИЧЕН**

Да се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на цитотоксични средства.

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

Годен до:

Срок на годност в инфузионен сак: вижте листовката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете правилно неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

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

Aventis Pharma S.A.,  
20 avenue Raymond Aron,  
92165 Antony Cedex,  
Франция

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

EU/1/95/002/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**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/ТАХОТЕРЕ 160 mg/8 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТАХОТЕРЕ 160 mg/8 ml стерилен концентрат  
доцетаксел  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

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

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

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

**6. ДРУГО**



**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор Доцетаксел (Docetaxel)

---

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

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

#### Какво съдържа тази листовка:

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

#### 1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва

Името на това лекарство е TAXOTERE. Общоприетото му име е доцетаксел. Доцетаксел е вещество, извлечено от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

TAXOTERE е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:

- За лечението на напреднал рак на гърдата, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, TAXOTERE може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, TAXOTERE се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE

**Не трябва да Ви се прилага TAXOTERE ако:**

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

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди всяко лечение с TAXOTERE, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите TAXOTERE. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

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

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

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на TAXOTERE и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на TAXOTERE, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

## **Други лекарства и TAXOTERE**

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

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

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

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

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с TAXOTERE.

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

## **Шофиране и работа с машини**

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

### **3. Как да използвате TAXOTERE**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

#### **Обичайна доза**

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m<sup>2</sup>) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

#### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

#### **Честота на приложение**

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

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвни тестове, общо състояние и отговора Ви към TAXOTERE. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

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

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на TAXOTERE приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на TAXOTERE може да бъде увеличена, когато TAXOTERE се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

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

Могат да се появят по-тежки реакции.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничния персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с TAXOTERE могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

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

- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено съзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кръвене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява)
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипopodobни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

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

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

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

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

### **С неизвестна честота:**

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

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате TAXOTERE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

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

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

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа флакона TAXOTERE концентрат**

- Активното вещество е доцетаксел (като трихидрат). Всеки ml доцетаксел разтвор съдържа 40 mg доцетаксел (безводен). Един флакон съдържа 20 mg/0,5 ml доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80 и лимонена киселина.

### **Какво съдържа флакона с разтворител**

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции

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

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Всяка блистерна опаковка съдържа:

- един едnodозов флакон с концентрат и
- един едnodозов флакон с разтворител

**Притежател на разрешението за употреба**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Франция

**Производители**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Великобритания

или

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

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

**België/Belgique/ Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**France**

sanofi-aventis france

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.

Tel. +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ.: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel.: +371 7 33 24 51

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

sanofi-aventis AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Дата на последно преразглеждане на листовката.****Други източници на информация**

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 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА TAXOTERE**

---

*Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване преди приготвянето на TAXOTERE предварителен разтвор или TAXOTERE инфузионен разтвор.*

### **1. СЪСТАВ**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор съдържащ 40 mg/ml безводен доцетаксел в полисорбат 80 и лимонена киселина. Разтворителят за TAXOTERE е 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции.

### **2. ОПАКОВКА**

TAXOTERE се предлага в еднодозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) и съответен флакон разтворител за TAXOTERE в блистерна опаковка.

Флаконите TAXOTERE трябва да се съхраняват при температура между 2°C и 25°C и да са защитени от светлина.

TAXOTERE не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

#### **2.1. TAXOTERE 20 mg/0,5 ml флакон**

- Флаконът TAXOTERE 20 mg/0,5 ml е 7 ml е прозрачен стъклен флакон със зелена отчупваща се капачка.
- Флаконът TAXOTERE 20 mg/0,5 ml съдържа разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 в концентрация 40 mg/ml.
- Всеки флакон TAXOTERE 20 mg/0,5 ml съдържа 0,5 ml от 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 24,4 mg/0,61 ml). Този обем е установен по време на разработването на TAXOTERE, за да компенсира загубата на течност при приготвянето на предварителния разтвор (вж. точка 4) поради разпенване, адхезия към стените на флакона и “мъртвия обем”. Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за TAXOTERE, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, което е в съответствие с указаното на етикета количеството от 20 mg/0,5 ml на флакон.

#### **2.2. Разтворител за TAXOTERE 20 mg/0,5 ml флакон**

- Разтворителят за TAXOTERE 20 mg/0,5 ml флакон е 7 ml прозрачен стъклен флакон с прозрачна безцветна отчупваща се капачка.
- Разтворителят за TAXOTERE е 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции.

- Всеки флакон разтворител за TAXOTERE 20 mg/0,5 ml съдържа 1,98 ml. Този обем е установен на базата на обема на напълване на флакона TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Прибавянето на цялото съдържание на флакона разтворител към флакона TAXOTERE 20 mg/0,5 ml осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

### 3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

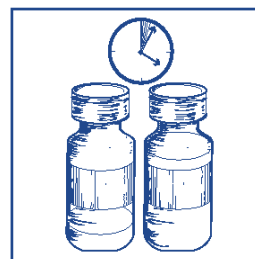
TAXOTERE е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на TAXOTERE. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

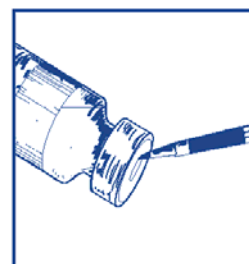
### 4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

#### 4.1 Приготвяне на предварителния разтвор TAXOTERE (10 mg доцетаксел/ml)

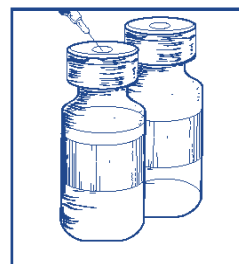
- 4.1.1 Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки TAXOTERE за 5 минути при стайна температура (под 25°C).



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



- 4.1.3 Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон TAXOTERE.

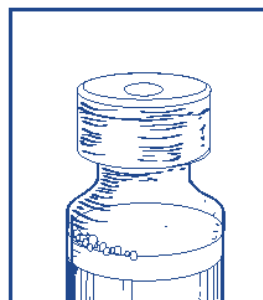


- 4.1.4** Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка чрез многократни обръщания на флакона в продължение на поне 45 секунди. Не разклащайте.



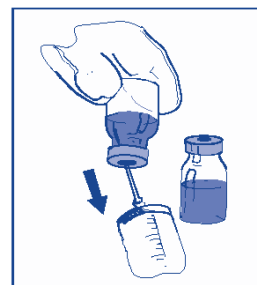
- 4.1.5** Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

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

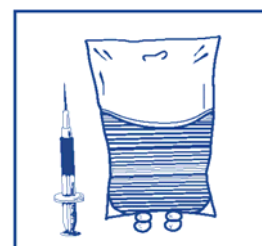


## 4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

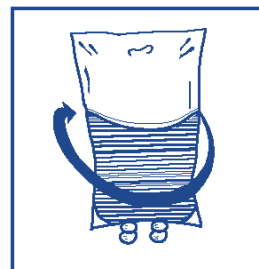
- 4.2.1** За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според нужната за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор съдържащ 10 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с предварителен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



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



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



**4.2.4** Инфузионният разтвор TAXOTERE 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 TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.



## **5. ИЗХВЪРЛЯНЕ**

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

**Листовка: информация за пациента**  
**TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат и разтворител за инфузионен разтвор**  
**Доцетаксел (Docetaxel)**

---

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

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

**Какво съдържа тази листовка:**

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

## **1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва**

Името на това лекарство е TAXOTERE. Общоприетото му име е доцетаксел. Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

TAXOTERE е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:

- За лечението на напреднал рак на гърдата, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, TAXOTERE може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, TAXOTERE се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE**

**Не трябва да Ви се прилага TAXOTERE ако:**

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

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди всяко лечение с TAXOTERE, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите TAXOTERE. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

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

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

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на TAXOTERE и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на TAXOTERE, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

## **Други лекарства и TAXOTERE**

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

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

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

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

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с TAXOTERE.

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

## **Шофиране и работа с машини**

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

### **3. Как да използвате TAXOTERE**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

#### **Обичайна доза**

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m<sup>2</sup>) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

#### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

#### **Честота на приложение**

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

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвни тестове, общо състояние и отговора Ви към TAXOTERE. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

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

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на TAXOTERE приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на TAXOTERE може да бъде увеличена, когато TAXOTERE се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

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

Могат да се появят по-тежки реакции.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничния персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с TAXOTERE могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

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

- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено сълзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кръвене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява)
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипopodobни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

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

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

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

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



### **С неизвестна честота:**

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

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате TAXOTERE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

Да не се съхранява над 25°C или под 2°C.

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

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

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

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа флакона TAXOTERE концентрат**

- Активното вещество е доцетаксел (като трихидрат). Всеки ml доцетаксел разтвор съдържа 40 mg доцетаксел (безводен). Един флакон съдържа 80 mg/2 ml доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80 и лимонена киселина.

### **Какво съдържа флакона с разтворител**

13% (т./т.) етанол 95% във вода за инжекции

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

TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор.

Всяка блистерна опаковка съдържа:

- един едnodозов флакон с концентрат и
- един едnodозов флакон с разтворител

**Притежател на разрешението за употреба**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Франция

**Производители**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Великобритания

или

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

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

**België/Belgique/ Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**France**

sanofi-aventis france

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.

Tel. +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ.: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel.: +371 7 33 24 51

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

sanofi-aventis AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

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 TAXOTERE 80 mg/2 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА TAXOTERE**

---

*Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване преди приготвянето на TAXOTERE предварителен разтвор или TAXOTERE инфузионен разтвор.*

### **1. СЪСТАВ**

TAXOTERE 80 mg/2 ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, вискозен, жълт до жълто-кафяв разтвор съдържащ 40 mg/ml безводен доцетаксел в полисорбат 80 и лимонена киселина. Разтворителят за TAXOTERE е 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции.

### **2. ОПАКОВКА**

TAXOTERE се предлага в еднодозови флакони.

Всяка кутия съдържа един флакон TAXOTERE (80 mg/2 ml) и съответен флакон разтворител за TAXOTERE в блистерна опаковка.

Флаконите TAXOTERE трябва да се съхраняват при температура между 2°C и 25°C и да са защитени от светлина.

TAXOTERE не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и флаконите.

#### **2.1. TAXOTERE 80 mg/2 ml флакон**

- Флаконът TAXOTERE 80 mg/2 ml е 15 ml е прозрачен стъклен флакон с червена отчупваща се капачка.
- Флаконът TAXOTERE 80 mg/2 ml съдържа разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 в концентрация 40 mg/ml.
- Всеки флакон TAXOTERE 80 mg/2 ml съдържа 2 ml от 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 94,4 mg/2,36 ml). Този обем е установен по време на разработването на TAXOTERE, за да компенсира загубата на течност при приготвянето на предварителния разтвор (вж. точка 4) поради разпенване, адхезия към стените на флакона и "мъртвия обем". Това препълване гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за TAXOTERE, има минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, което е в съответствие с указаното на етикета количеството от 80 mg/2 ml на флакон.

#### **2.2. Разтворител за TAXOTERE 80 mg/2 ml флакон**

- Разтворителят за TAXOTERE 80 mg/2 ml флакон е 15 ml прозрачен стъклен флакон с прозрачна безцветна отчупваща се капачка.
- Разтворителят за TAXOTERE е 13% (т./т.) разтвор на етанол 95% във вода за инжекции.
- Всеки флакон разтворител за TAXOTERE 80 mg съдържа 7,33 ml Този обем е установен на базата на обема на напълване на флакона TAXOTERE 80 mg/2 ml. Прибавянето на цялото съдържание на флакона разтворител към флакона TAXOTERE 80 mg/2 ml осигурява концентрация на предварителния разтвор 10 mg/ml доцетаксел.

### 3. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

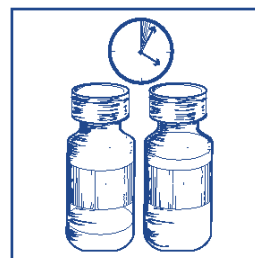
TAXOTERE е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на TAXOTERE. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

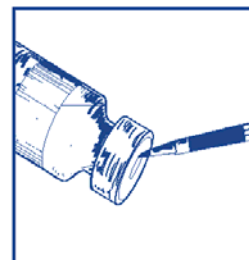
### 4. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

#### 4.1 Приготвяне на предварителния разтвор TAXOTERE (10 mg доцетаксел/ml)

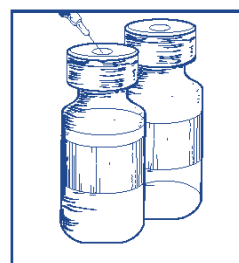
4.1.1 Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки TAXOTERE за 5 минути при стайна температура (под 25°C).



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



4.1.3 Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон TAXOTERE.

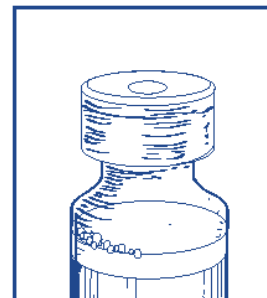


- 4.1.4** Отстранете спринцовката и иглата и смесете на ръка чрез многократни обръщания на флакона в продължение на поне 45 секунди. Не разклащайте.



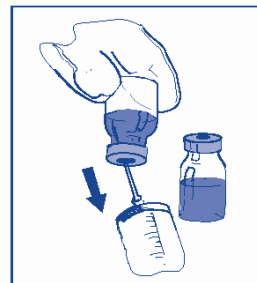
- 4.1.5** Оставете флакона с предварителния разтвор за 5 минути при стайна температура (под 25°C), след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (наличието на пяна е нормално дори след 5 минути поради съдържанието на полисорбат 80 в състава).

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

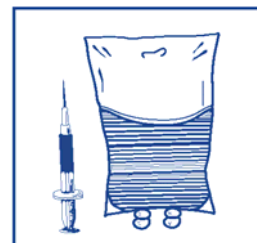


## 4.2 Приготвяне на инфузионния разтвор

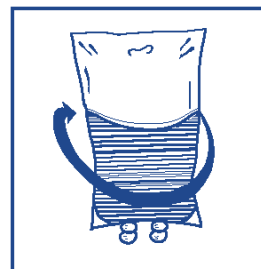
- 4.2.1** За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече от един флакон с предварителен разтвор. Според нужната за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор съдържащ 10 mg/ml доцетаксел от съответния брой флакони с предварителен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



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



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



**4.2.4** Инфузионният разтвор TAXOTERE 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 TAXOTERE трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.



## **5. ИЗХВЪРЛЯНЕ**

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

## Листовка: информация за пациента

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

---

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

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

#### Какво съдържа тази листовка:

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

#### 1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва

Името на това лекарство е TAXOTERE. Общоприетото му име е доцетаксел. Доцетаксел е вещество, извлечено от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

TAXOTERE е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:

- За лечението на напреднал рак на гърдата, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, TAXOTERE може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, TAXOTERE се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE

**Не трябва да Ви се прилага TAXOTERE ако:**

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



## **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди всяко лечение с TAXOTERE, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите TAXOTERE. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

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

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

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на TAXOTERE и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на TAXOTERE, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

TAXOTERE съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или чернодробно нарушение. Вижте също точка „TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

## **Други лекарства и TAXOTERE**

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

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

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

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

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с TAXOTERE.

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

## **Шофиране и работа с машини**

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

### **TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)**

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 0,395 g (0,5 ml) на флакон, еквивалентен на 10 ml бира или 4 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

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

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

## **3. Как да използвате TAXOTERE**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

### **Обичайна доза**

Дозата ще зависи от теллото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри (m<sup>2</sup>) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

### **Честота на приложение**

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

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвни тестове, общо състояние и отговора Ви към TAXOTERE. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на TAXOTERE приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на TAXOTERE може да бъде увеличена, когато TAXOTERE се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

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

Могат да се появят по-тежки реакции.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничния персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с TAXOTERE могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

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

- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено съзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява)
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипopodobни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

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

- кандидоза на устата
- дехидратация

- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове).

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

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

**С неизвестна честота:**

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

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате TAXOTERE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C.

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

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разтварянето/ разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак. Ако не е използвано незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 6 часа под 25°C, включително продължителността на инфузията от 1 час.

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

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

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

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа TAXOTERE**

- Активното вещество е доцетаксел (като трихидрат). Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол и лимонена киселина.

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

TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор е бледожълт до кафеникавожълт разтвор. Концентратът се доставя в 7 ml флакон от прозрачно стъкло със зелена алуминиева обкатка и зелена пластмасова отчупваща се капачка.

Всяка кутия съдържа един флакон с 1 ml концентрат (20 mg доцетаксел).

### **Притежател на разрешението за употреба**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Франция

### **Производители**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Великобритания

или

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

или

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Унгария

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

**België/Belgique/ Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis france  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel. +39 02 393 91

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ.: +357 22 871600

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel.: +371 7 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Ποдробна 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 TAXOTERE 20 mg/1 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

---

*Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване преди приготвянето на TAXOTERE инфузионен разтвор.*

### Препоръки за безопасна работа

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

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

### Подготовка за интравенозно приложение

#### Приготвяне на инфузионния разтвор

**НЕ използвайте други лекарствени продукти, с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 20 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.**

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка с игла 21G.

**В TAXOTERE 20 mg/1 ml флакон, концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрация на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/ разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.  
Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).  
Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато се съхранява между 2°C до 8°C.  
Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.



- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

#### Изхвърляне

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

## Листовка: информация за пациента

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

---

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

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

#### Какво съдържа тази листовка:

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

#### 1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва

Името на това лекарство е TAXOTERE. Общоприетото му име е доцетаксел. Доцетаксел е вещество, извлечено от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

TAXOTERE е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:

- За лечението на напреднал рак на гърдата, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, TAXOTERE може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, TAXOTERE се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE

**Не трябва да Ви се прилага TAXOTERE ако:**

- сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на TAXOTERE.
- броят на белите кръвни клетки е много нисък.

- имате тежко чернодробно заболяване.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди всяко лечение с TAXOTERE, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите TAXOTERE. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на TAXOTERE и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на TAXOTERE, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

TAXOTERE съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или чернодробно нарушение. Вижте също точка „TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

### **Други лекарства и TAXOTERE**

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото TAXOTERE или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

TAXOTERE НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като TAXOTERE може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с TAXOTERE.

Ако сте мъж, подложен на лечение с TAXOTERE, се препоръчва да не създавате деца по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

## **Шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

### **TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)**

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 1,58 g (2 ml) на флакон, еквивалентен на 40 ml бира или 17 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите на други лекарства.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да използвате TAXOTERE**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

### **Обичайна доза**

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри ( $m^2$ ) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

### **Честота на приложение**

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвни тестове, общо състояние и отговора Ви към TAXOTERE. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на TAXOTERE приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на TAXOTERE може да бъде увеличена, когато TAXOTERE се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничния персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с TAXOTERE могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено съзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява)
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипopodobни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кандидоза на устата
- дехидратация

- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове).

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- възпаление на дебелото черво, тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

**С неизвестна честота:**

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате TAXOTERE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак. Ако не е използвано незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 6 часа под 25°C, включително продължителността на инфузията от 1 час.

Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато се съхранява между 2 до 8°C.

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа TAXOTERE**

- Активното вещество е доцетаксел (като трихидрат). Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол и лимонена киселина.

### **Как изглежда TAXOTERE и какво съдържа опаковката**

TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор е бледожълт до кафеникавожълт разтвор. Концентратът се доставя в 7 ml флакон от прозрачно стъкло с пурпурна алуминиева обкатка и пурпурна пластмасова отчупваща се капачка.

Всяка кутия съдържа един флакон с 4 ml концентрат (80 mg доцетаксел).

### **Притежател на разрешението за употреба**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Франция

### **Производители**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Великобритания  
или  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

или  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/ Belgien**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**  
sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis france  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
sanofi-aventis S.p.A.  
Tel. +39 02 393 91

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**  
sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300



**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ.: +357 22 871600

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel.: +371 7 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

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 TAXOTERE 80 mg/4 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

---

*Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване преди приготвянето на TAXOTERE инфузионен разтвор.*

### Препоръки за безопасна работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на негови разтвори. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако TAXOTERE концентрат или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте незабавно и старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте незабавно и старателно с вода.

### Подготовка за интравенозно приложение

#### Приготвяне на инфузионния разтвор

**НЕ използвайте други лекарствени продукти, с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.**

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка с игла 21G.

**В TAXOTERE 80 mg/4 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрацията на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.  
Веднъж прибавен, както е препоръчано, в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).  
Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато се съхранява между 2°C до 8°C.  
Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

#### Изхвърляне

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## Листовка: информация за пациента

### TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор Доцетаксел (Docetaxel)

---

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE
3. Как да използвате TAXOTERE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TAXOTERE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява TAXOTERE и за какво се използва

Името на това лекарство е TAXOTERE. Общоприетото му име е доцетаксел. Доцетаксел е вещество, извличано от игличките на тисово дърво.

Доцетаксел принадлежи към групата на противотуморните лекарства, наречени таксоиди.

TAXOTERE е предписан от Вашия лекар за лечение на рак на гърдата, особени форми на рак на белия дроб (недребноклетъчен рак на белия дроб), рак на простатата, рак на стомаха или рак на главата и шията:

- За лечението на напреднал рак на гърдата, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, или капецитабин.
- За лечението на ранен рак на гърдата със или без засягане на лимфни възли, TAXOTERE може да бъде прилаган в комбинация с доксорубицин и циклофосфамид.
- За лечението на рак на белия дроб, TAXOTERE може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с цисплатин.
- За лечението на рак на простатата, TAXOTERE се прилага в комбинация с преднизон или преднизолон.
- За лечението на метастатичен стомашен рак, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.
- За лечението на рак на главата и шията, TAXOTERE се прилага в комбинация с цисплатин и 5-флуороурацил.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TAXOTERE

**Не трябва да Ви се прилага TAXOTERE ако:**

- сте алергични (свръхчувствителни) към доцетаксел или към някоя от останалите съставки на TAXOTERE.
- броят на белите кръвни клетки е много нисък.
- имате тежко чернодробно заболяване.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди всяко лечение с TAXOTERE, ще Ви се направи кръвен тест, за да се установи дали имате достатъчно количество кръвни клетки и задоволителна чернодробна функция, за да получите TAXOTERE. В случай, че имате нарушение на белите кръвни клетки, може да развиете свързани с това повишена температура или инфекции.

Уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако имате проблеми със зрението. В случай на проблеми със зрението, особено замъглено зрение, трябва незабавно да Ви се направи преглед на очите и зрението.

Ако имате прояви на остри или влошаващи се проблеми с белите дробове (повишена температура, задух или кашлица), моля уведомете незабавно Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да спре лечението Ви незабавно.

Ще бъдете посъветвани да приемате премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като например дексаметазон, един ден преди приложението на TAXOTERE и един или два дни след това, с оглед намаляване на някои нежелани реакции, които могат да възникнат след инфузията на TAXOTERE, особено алергични реакции и задръжка на течности (подуване на ръцете, стъпалата, краката или увеличаване на теглото).

По време на лечението може да Ви се дадат други лекарства за поддържане на нормален брой кръвни клетки.

TAXOTERE съдържа алкохол. Обсъдете с Вашия лекар ако страдате от алкохолна зависимост или чернодробно нарушение. Вижте също точка „TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)” по-долу.

## **Други лекарства и TAXOTERE**

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без лекарско предписание. Това е така, защото TAXOTERE или другото лекарство може да не действа така, както се очаква и може да има по-голяма вероятност да получите нежелана реакция.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

TAXOTERE НЕ трябва да се прилага, ако сте бременна, освен ако не е изрично назначен от Вашия лекар.

Не трябва да забременявате по време на лечението с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, тъй като TAXOTERE може да увреди Вашето бебе. Ако по време на лечението настъпи бременност, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с TAXOTERE.

Ако сте мъж, подложен на лечение с TAXOTERE, се препоръчва да не създавате деца по време на и до 6 месеца след лечението, както и да потърсите съвет относно консервирането на сперма преди лечението, тъй като доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

## **Шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

### **TAXOTERE съдържа етанол (алкохол)**

Този лекарствен продукт съдържа 50 обемни % етанол (алкохол), т.е. до 3,16 g (4 ml) на флакон, еквивалентен на 80 ml бира или 33 ml вино на флакон.

Вредно за страдащите от алкохолизъм.

Да се вземе под внимание, ако сте бременна или ако кърмите, при деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите на други лекарства.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да използвате TAXOTERE**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен от медицински специалист.

### **Обичайна доза**

Дозата ще зависи от теглото и от общото Ви състояние. Вашият лекар ще изчисли телесната Ви повърхност в квадратни метри ( $m^2$ ) и ще определи дозата, която трябва да получавате.

### **Начин на прилагане и път на въвеждане**

TAXOTERE ще Ви бъде приложен чрез инфузия в някоя от вените (интравенозно приложение). Инфузията трае приблизително един час, през който ще сте в болницата.

### **Честота на приложение**

Обикновено трябва да получавате инфузията си веднъж на всеки 3 седмици.

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прилагане в зависимост от Вашите кръвни тестове, общо състояние и отговора Ви към TAXOTERE. Моля, информирайте Вашия лекар, особено в случай на диария, афти в устата, чувство на скованост или изтръпване, повишена температура и му/й дайте резултатите от Вашите кръвни изследвания. Подобна информация ще му/й позволи да реши дали се налага намаляване на дозата. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни потенциалните рискове и ползи от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции на TAXOTERE приложен самостоятелно са: намаление на броя на червените кръвни клетки или белите кръвни клетки, косопад, гадене, повръщане, афти в устата, диария и уморяемост.

Тежестта на нежеланите реакции на TAXOTERE може да бъде увеличена, когато TAXOTERE се дава в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По време на инфузията в болницата може да се появят следните алергични реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- зачервяване, кожни реакции, сърбеж
- стягане в гърдите, затруднения в дишането
- повишена температура или студени тръпки
- болка в гърба
- ниско кръвно налягане.

Могат да се появят по-тежки реакции.

Състоянието Ви ще бъде строго наблюдавано от болничния персонал по време на лечението. Уведомете ги незабавно ако получите някоя от тези реакции.

Между инфузиите с TAXOTERE могат да възникнат следните нежелани реакции и честотата им може да варира в зависимост от комбинациите от лекарства, които се прилагат:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции, намаляване на броя на червените (анемия) или белите кръвни клетки (важни в борбата с инфекциите) и тромбоцитите
- повишена температура: ако това се случи, веднага се обадете на Вашия лекар
- алергични реакции, както са описани по-горе
- загуба на апетит (анорексия)
- безсъние
- чувство на скованост, изтръпване или болка в ставите или мускулите
- главоболие
- промяна във вкуса
- възпаление на окото или увеличено съзене от очите
- подуване поради нарушен лимфен дренаж
- затруднено дишане
- течение от носа; възпаление на гърлото и носа; кашлица
- кървене от носа
- афти в устната кухина
- стомашно разстройство включващо гадене, повръщане и диария, запек
- коремна болка
- лошо храносмилане
- косопад (в повечето случаи нормалното израстване на косата се възобновява)
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката, което може да предизвика лющене на кожата (това може да възникне и по ръцете, по лицето или тялото)
- промяна в цвета на ноктите, които след това могат да паднат
- мускулни болки; болка в гърба или костите
- промяна или липса на менструален период
- подуване на дланите на ръцете, стъпалата, краката
- умора; или грипopodobни симптоми
- покачване или загуба на тегло.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кандидоза на устата
- дехидратация

- замайване
- нарушен слух
- намаление на кръвното налягане; неправилен или ускорен сърдечен пулс
- сърдечна недостатъчност
- езофагит
- сухота в устата
- затруднено или болезнено преглъщане
- кръвоизлив
- повишени чернодробни ензими (оттук и необходимостта от редовни кръвни тестове).

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- припадъци
- на мястото на инжектиране, кожни реакции, флебит (възпаление на вената) или подуване
- възпаление на дебелото черво, тънките черва; чревна перфорация
- кръвни съсиреци.

**С неизвестна честота:**

- интерстициална белодробна болест (възпаление на белите дробове, което причинява кашлица и затруднено дишане. Възпаление на белите дробове може да се развие също и когато лечението с доцетаксел се прилага в комбинация с лъчетерапия)
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белите дробове със задух)
- замъглено зрение поради оток на ретината в окото (кистоиден макулен едем)
- намаляване на натрия в кръвта.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате TAXOTERE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на етикета на флакона след “Годен до:” или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте флакона незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия.

Използвайте лекарството незабавно след прибавянето му към инфузионния сак. Ако не е използвано незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 6 часа под 25°C, включително продължителността на инфузията от 1 час.



Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато се съхранява между 2 до 8°C.

Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа TAXOTERE**

- Активното вещество е доцетаксел (като трихидрат). Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg доцетаксел.
- Другите съставки са полисорбат 80, безводен етанол и лимонена киселина.

### **Как изглежда TAXOTERE и какво съдържа опаковката**

TAXOTERE концентрат за инфузионен разтвор е бледожълт до кафеникавожълт разтвор. Концентратът се доставя в 15 ml флакон от прозрачно стъкло със синя алуминиева обкатка и синя пластмасова отчупваща се капачка.

Всяка кутия съдържа един флакон с 8 ml концентрат (160 mg доцетаксел).

### **Притежател на разрешението за употреба**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Франция

### **Производители**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham, Essex RM10 7XS  
Великобритания  
или  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Германия

или  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/ Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis france  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel. +39 02 393 91

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ.: +357 22 871600

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel.: +371 7 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Ποдробна 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 TAXOTERE 160 mg/8 ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

---

*Важно е да прочетете последователните етапи на това упътване преди приготвянето на TAXOTERE инфузионен разтвор.*

### Препоръки за безопасна работа

Доцетаксел е антинеопластично средство и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на негови разтвори. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако TAXOTERE концентрат или инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, измийте незабавно и старателно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте незабавно и старателно с вода.

### Подготовка за интравенозно приложение

#### Приготвяне на инфузионния разтвор

**НЕ използвайте други лекарствени продукти, с доцетаксел, състоящи се от 2 флакона (концентрат и разтворител) с този лекарствен продукт (TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор, който се състои само от 1 флакон).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml концентрат за инфузионен разтвор НЕ изисква предварително разреждане с разтворител и е готов за добавяне в инфузионния разтвор.**

- Всеки флакон е за еднократна употреба и трябва да бъде използван незабавно след отварянето му. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя. Може да е необходим повече от един флакон концентрат за инфузионен разтвор, за да се получи необходимата за пациента доза. Например за доза от 140 mg доцетаксел са необходими 7 ml доцетаксел концентрат за инфузионен разтвор.
- Изтеглете асептично необходимото количество концентрат за инфузионен разтвор с градуирана спринцовка с игла 21G.

#### **В TAXOTERE 160 mg/8 ml флакон концентрацията на доцетаксел е 20 mg/ml.**

- След това го инжектирайте с еднократна инжекция (едно впръскване) в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащи или 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако е необходима доза по-голяма от 190 mg доцетаксел, използвайте по-голям обем на инфузионния носител, така че да не се надвишава концентрацията на доцетаксел 0,74 mg/ml.
- Смесете съдържанието на инфузионния сак или банка ръчно, чрез разклащане.
- От микробиологична гледна точка разтварянето/разреждането трябва да бъде направено при контролирани и асептични условия и лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.  
Веднъж прибавен, както е препоръчано в инфузионния сак, доцетаксел инфузионен разтвор е стабилен 6 часа, ако се съхранява под 25°C. Трябва да се използва в рамките на 6 часа (включително едночасовата интравенозна инфузия).  
Освен това физическата и химическата стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор, приготвен според препоръките, доказана в сакове, които не са от PVC е до 48 часа, когато се съхранява между 2°C до 8°C.  
Доцетаксел инфузионен разтвор е преситен, поради което може да кристализира с времето. Ако се появят кристали, разтворът не трябва да бъде използван и трябва да се изхвърли.

- Както при всички парентерални продукти, инфузионният разтвор трябва да се провери визуално преди употреба, като разтвори съдържащи преципитат трябва да се изхвърлят.

#### Изхвърляне

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат изхвърлени в съответствие със стандартните процедури. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.