

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

DOCETAX-80
ДОЦЕТАКС-80

2. Качествен и количествен състав

Еднодозовите флакони DOCETAX-80 съдържат docetaxel trihydrate, отговарящ на 80 mg docetaxel (anhydrous). Вискозният разтвор съдържа 40 mg/ml docetaxel (anhydrous).

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Карцином на гърдата

DOCETAX в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide е показан за адювантно лечение на пациенти с операбилен положителен на лимфни възли карцином на гърдата.

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с doxorubicin е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата, които не са били подлагани на цитотоксична терапия по повод това заболяване.

DOCETAX (docetaxel) като монотерапия е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксичната химиотерапия. Предходният терапевтичен курс трябва да е съдържал anthracycline или алкилиращ агент.

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с trastuzumab е показан за лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърдата със свръхекспресия на HER2 и които преди това не са били лекувани с химиотерапия за метастатично заболяване.

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с capecitabine е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходният терапевтичен курс трябва да е включвал anthracycline.

Недребноклетъчен белодробен карцином

DOCETAX (docetaxel) е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином след неуспех на предходна химиотерапия.

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с цисплатина е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-12208/20.01.06

687/13.12.05

M. M. P.



недребноклетъчен белодробен карцином при пациенти, които не са подлагани на химиотерапия по повод това заболяване.

Карцином на простатата

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с prednisone или prednisolone е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактен метастатичен карцином на простатата.

Употребата на docetaxel трябва да бъде ограничена до заведения специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага под контрола на лекар специализиран в извършването на противокарциномна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителна дозировка:

За карцином на гърдата и за недребноклетъчен белодробен карцином, може да се използва премедикация състояща се от перорален кортикостероид, като например dexamethasone 16 mg дневно (напр. 8 mg 2 пъти дневно) в продължение на 3 дни като се започне 1 ден преди прилагането на docetaxel, освен ако няма противопоказания (вж. Раздел 4.4). За снижаване на опасността от хематологична токсичност, може да се използва профилактично G-CSF.

При карцином на простатата, имайки предвид съпътстващото приложение на prednisone или prednisolone, препоръчителната схема на премедикация е перорален dexamethasone 8 mg, 12 часа, 3 часа и 1 час преди инфузията на docetaxel (вж. раздел 4.4).

Docetaxel се прилага под формата на едночасова инфузия на всеки три седмици.

Карцином на гърдата

При адювантно лечение на операбилен карцином на гърдата с положителни лимфни възли, препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m^2 приложен 1 час след doxorubicin 50 mg/m^2 и cyclophosphamide 500 mg/m^2 на всеки 3 седмици с продължителност 6 цикъла (вж. също "Корекции на дозата по време на лечение"). За лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата, препоръчителната доза на docetaxel е 100 mg/m^2 като монотерапия. При лечение от първи ред, docetaxel 75 mg/m^2 се прави в комбинация с doxorubicin (50 mg/m^2). Вж. раздел 6.6.

В комбинация с trastuzumab, препоръчителната доза на docetaxel е 100 mg/m^2 на всеки 3 седмици, като trastuzumab се прилага ежеседмично. В хода на основното проучване, първоначалната инфузия на docetaxel се започваше на следващия ден след първата доза trastuzumab. Следващите дози docetaxel doses се прилагаха незабавно след приключване на инфузията с trastuzumab, ако предходната доза trastuzumab се толерираше добре. За дозировката и приложението на trastuzumab, вж. Кратката характеристика на продукта.

В комбинация с sarcetabine, препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с sarcetabine в доза 1250 mg/m^2 два пъти дневно (в рамките на 30 минути след хранене) в продължение на 2 седмици, последвани от едноседмичен период на почивка. За изчисляване дозата на sarcetabine съобразно телесната повърхност, вж. Кратката характеристика на продукта на sarcetabine.

Недребноклетъчен белодробен карцином

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчителният дозов режим е docetaxel 75 mg/m^2 последван незабавно от



цисплатина 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m^2 монотерапия.

Карцином на простатата

Препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m^2 . Prednisone или prednisolone 5 mg перорално 2 пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. раздел 5.1).

Корекции на дозата по време на терапията:

Общи

Docetaxel трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е ≥ 1500 клетки/ mm^3 . При пациенти развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с docetaxel, дозата на docetaxel трябва да се намали от 100 mg/m^2 на 75 mg/m^2 и/или от 75 на 60 mg/m^2 . Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 mg/m^2 лечението с docetaxel трябва да се преустанови.

Адювантна терапия при карцином на гърдата

В хода на основното проучване при пациенти получавали адювантна терапия за карцином на гърдата и развили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция), се препоръчваше прилагането на G-CSF за осигуряване на профилактично покритие (напр. 4-ти до 11-ти ден) при всички последващи цикли. Пациентите продължаващи да развиват тази реакция трябва да останат на G-CSF и дозата им на Docetax трябва да се намали на 60 mg/m^2 .

В клиничната практика обаче, неутропенията може да възникне по-рано. Поради това употребата на G-CSF трябва да се обмисли като функция от неутропеничния риск за пациента и настоящите препоръки. При пациентите развили стоматит 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m^2 .

В комбинация с цисплатина:

При пациенти с първоначална доза 75 mg/m^2 docetaxel в комбинация с цисплатина, на които броят на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е най-нисък < 2500 клетки/ mm^3 , или при пациенти със сериозна нехематологична токсичност, или при пациенти с фебрилна неутропения, дозата на docetaxel в следващите цикли трябва да се намали на 65 mg/m^2 . За корекция на дозата на цисплатина виж Кратката характеристика на производителя на продукта.

В комбинация с capecitabine:

За модификации в дозата на capecitabine, вж. неговата Кратка характеристика на продукта.

При пациенти развиващи първи епизод на токсичност II^{ра} степен, който персистира в момента на следващия цикъл лечение с DOCETAX/capecitabine, отложете цикъла до затихване на явленията до степен 0-1 и продължете със 100% от първоначалната доза.

При пациенти развиващи втори епизод на токсичност II^{ра} степен, или първи епизод на токсичност III^{та} степен, по което и да е време от терапевтичния цикъл отложете лечението до затихване на явленията до степен 0-1 и продължете лечението с DOCETAX 55 mg/m^2 .



При всички последващи епизоди на токсичност, или каквато и да е проява на токсичност от IV степен, прекратете лечението с DOCETAX.

За модификации на дозата на trastuzumab, вж. Кратката характеристика на продукта за trastuzumab.

Специални популации:

Пациенти с чернодробни нарушения: Въз основа на фармакокинетичните данни за docetaxel в доза 100 mg/m^2 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 docetaxel е 75 mg/m^2 (вж. разделите "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" и "Фармакокинетични свойства"). 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 никаква корекция на дозата и docetaxel не трябва да се прилага при тях, освен при стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане лекувани с docetaxel в комбинация.

Деца: Безопасността и ефективността на docetaxel при деца не са проучени.

Лица в напреднала възраст: Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, няма специални указания за употреба при лица в напреднала възраст. В комбинация с sarcosine, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва корекция на стартовата доза на sarcosine до 75% (вж. Кратката характеристика на продукта на sarcosine).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо активната субстанция или спрямо която и да е от помощните съставки.

Docetaxel не трябва да се прилага при пациенти с изходен брой на неутрофилите $<$ 1500 клетки/mm^3 .

Docetaxel не трябва да се прилага при бременни или кърмещи жени.

Docetaxel не трябва да се прилага при пациенти с тежки чернодробни нарушения, тъй като няма налична информация по въпроса (вж. разделите "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" и "Дозировка и начин на приложение").

Важат също противопоказанията за други медикаменти при комбиниране с docetaxel.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При карцином на гърдата и недребноклетъчен белодробен карцином, ако няма противопоказания, премедикация състояща се от перорален кортикостероид като например dexamethasone 16 mg дневно (напр. 8 mg на два приема) в продължение на 3 дни с начало 1 ден преди прилагането на docetaxel, може да намали честотата и тежестта на задръжката на течности, както и на тежестта на реакциите на свръхчувствителност (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

Хематология

Неутропенията е най-честата нежелана лекарствена реакция на docetaxel. Най-ниските нива на неутрофилите се явяват средно след 7 дни, но този период може да е по-къс при пациенти с агресивна предходна терапия. При всички пациенти



получаващи docetaxel трябва да се извършват чести проверки на кръвната картина. Пациентите могат да получат следващ курс с docetaxel когато неутрофилите се възстановят до ниво ≥ 1500 клетки/ mm^2 (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

В случай на гежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3 в продължение на 7 или повече дни) в хода на терапията с docetaxel, се препоръчват намаляване на дозата при следващите курсове на лечение или предприемане на подходящи симптоматични мерки (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да се следят стриктно 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 docetaxel, поради което е необходимо наличието на средства за лечение на хипотензия 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 хипотензия, бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, налагат незабавно прекратяване на терапията с docetaxel и подходящо лечение. Пациентите развили тежки реакции на свръхчувствителност не трябва да бъдат подлагани на нов контакт с docetaxel.

Кожни реакции

Наблюдавани са локален еритем по кожата на крайниците (дланите на ръцете и ходилата) с оток последвани от десквамация. Съобщава се за тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които водят до прекъсване или прекратяване на лечението с docetaxel (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

Задръжка на течности

Пациентите с тежка задръжка на течности като например плеврални изливи, перикарден излив и асцит трябва да бъдат стриктно наблюдавани.

Пациенти с чернодробни нарушения

При пациенти лекувани с docetaxel в доза 100 mg/m^2 като самостоятелен агент, които са със серумни нива на трансаминазите (ALT и/или AST) над 1,5 пъти ГГН в съчетание със серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГГН, е налице по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции като например интоксикационна смърт, включително сепсис и кръвоизлив от храносмилателната система който може да бъде смъртоносен, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, препоръчителната доза на docetaxel при пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ) е 75 mg/m^2 и ФЧИ трябва да се повтарят преди началото на лечението и преди всеки цикъл (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение"). При пациентите със серумен билирубин $> \text{ГГН}$ и/или ALT и AST $> 3,5$ пъти ГГН заедно с алкална фосфата за > 6 пъти ГГН, не може да се препоръча никаква корекция на дозата и docetaxel не трябва да се прилага при тях, освен при стриктни показания.

Няма налична информация за пациенти с чернодробно увреждане лекувани с docetaxel в комбинация.

Пациенти с бъбречни увреждания



Няма налична информация за пациенти с тежко нарушена бъбречна функция лекувани с docetaxel.

Нервна система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага намаляване на дозата (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

Кардиотоксичност

При пациенти, получаващи DOCETAX в комбинация с trastuzumab беше наблюдавана сърдечна недостатъчност, особено след химиотерапия, включваща антрациклин (doxorubicin или epirubicin). Тя може да бъде умерена до тежка и е свързана със смъртни случаи (вж. раздел 4.8). При пациенти, подходящи за лечение с DOCETAX в комбинация с trastuzumab, те трябва да бъдат подложени на първоначална кардиологична оценка. След това, в хода на лечението, сърдечната функция трябва да се следи допълнително (напр. на всеки 3 месеца) с оглед да бъдат открити пациенти, които биха могли да развият сърдечна дисфункция. За повече подробности, вж. Кратката характеристика на продукта за trastuzumab.

Други

По време на лечението и поне три месеца след спирането му трябва да се предприемат контрацептивни мерки.

Допълнителни предпазни мерки при употреба в рамките на адювантно лечение на карцином на гърдата

Усложнена неутропения

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

Стомашно-чревни реакции

Симптоми като ранни коремни болки или чувствителност, фебрилитет, диария с или без неутропения, могат да представляват ранните прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценявани и лекувани в спешен порядък.

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Левкемия

При жени получаващи DOCETAX, doxorubicin и cyclophosphamide (TAG), рискът от остра миелоидна левкемия е сравним с риска наблюдаван при други схеми съдържащи антрациклин/cyclophosphamide.

Пациенти с 4+ лимфни възли

Съотношението полза/риск от TAC при пациенти с 4+ лимфни възли не е напълно дефинирано при междинния анализ (вж. раздел 5.1).

Лица в напреднала възраст

Няма налична информация за пациенти на възраст >70 години относно употребата на DOCETAX в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide. От 333 пациенти



лекувани с DOCETAX на всеки 3 седмици в хода на проучване върху карцином на простатата, 209 пациенти бяха на възраст 65 или повече години и 68 пациенти бяха на възраст над 75 години. При пациентите лекувани с DOCETAX на всеки 3 седмици, честотата на свързаните с лечението промени в ноктите беше $\geq 10\%$ 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 беше $> 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 75 и повече години в сравнение с тези под 65 години.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Няма официални клинични изследвания проучили медикаментозните взаимодействия на docetaxel.

In vitro изследванията показаха, че метаболизмът на docetaxel 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 cyclosporin, terfenadine, ketokonazole, erythronycin и troleandomycin. Поради това, при лечение на пациенти получаващи едновременно тези медикаменти трябва да се проявява повишено внимание, тъй като е налице потенциал за сериозно взаимодействие.

Docetaxel се свързва във висока степен с протеините ($> 95\%$ евентуалните *in vivo* взаимодействия на docetaxel с едновременно прилагани медикаменти не са официално изследвани, *in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините медикаменти като erythromycin, diphenhydramine, propranolol, proprafenone, phenytoin, салицилати, sulfamethoxazole и натриев валпроат не повлияха върху протеинното свързване на docetaxel. Освен това, dexamethasone не повлиява протеинното свързване на docetaxel. Docetaxel не повлиява свързването на digitoxin.

Фармакокинетиката на docetaxel, doxorubicin и cyclophosphamide не се повлиява от едновременното им приложение.

Ограничени данни от единично неконтролирано проучване насочват към взаимодействия между docetaxel и carboplatin. При комбиниране с docetaxel, клирънсът на карбоплатината беше с около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това за монотерапия с карбоплатината.

Фармакокинетиката на docetaxel в присъствието на prednisone беше изследвана при пациенти с метастатичен карцином на простатата. Docetaxel се метаболизира от CYP3A4, а за prednisone е известно, че индуцира CYP3A4.

Не е наблюдаван статистически значим ефект на prednisone върху фармакокинетиката на docetaxel.

4.6 Бременност и кърмене

Няма информация относно употребата на docetaxel при бременни жени. Доказано беше, че docetaxel е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични медикаменти, така и docetaxel може да предизвика увреждане на плода при прилагане върху бременни жени. Ето защо, docetaxel не трябва да се използва по време на бременност. Жените в репродуктивна възраст получаващи docetaxel трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, както и да уведомят лекуващия си лекар незабавно ако това се случи.



Docetaxel е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в човешкото мляко. Вследствие на това, поради потенциална опасност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати през цялото време на терапията с docetaxel.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма вероятност docetaxel да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

1312 и 121 пациенти, които получаваха съответно 100 mg/m^2 и 75 mg/m^2 DOCETAX като монотерапия,

258 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с doxorubicin,

406 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с цисплатина,

92 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с trastuzumab,

255 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с capecitabine,

332 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с prednisone или prednisolone (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

744 пациенти, които получаваха DOCETAX в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide (представени са клинично значимите свързани с лечението нежелани лекарствени реакции).

Тези реакции бяха описани с помощта на Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и

терминологията на COSTART. Честотите са дефинирани като: много чести ($> 1/10$); чести ($> 1/100$, $< 1/10$); не чести ($> 1/1000$, $< 1/100$); редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често докладваната нежелана лекарствена реакция е неутропения, която е обратима и некумулативна (вж. раздели 4.2 и 4.4).

Средностатистически денят с най-ниска стойност е $7^{-ми}$, а средната продължителност на тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е 7 дни.

При комбинацията с trastuzumab, са представени нежеланите лекарствени реакции (от всички степени) докладвани при $> 10\%$. Отчетена беше повишена честота на сериозни НЛР (40% спрямо 31%) НЛР степен 4 (34% спрямо 23%) при комбинацията с trastuzumab в сравнение с монотерапията с DOCETAX.

Представени са най-честите нежелани лекарствени реакции свързани с лечението ($> 5\%$) при комбинацията с capecitabine, докладвани при проучване от фаза III на проучване при пациенти с карцином на гърдата с неуспешно лечение с anthracycline (вж. Кратката характеристика на продукта за capecitabine).

Бенигнени и малигнени неоплазми (включително кисти и полипи)

При двама пациенти беше диагностицирана левкемия в хода на средно проследяване от 55 месеца и един случай на левкемия беше докладван след периода на проследяване. Не са възниквали случаи на миелодиспластичен синдром.

Нарушения на кръвта и лимфната система



Съобщава се за подтискане на костния мозък и за други хематологични нежелани лекарствени реакции.

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Неутропения (96,6%; Ст4: 76,4%); Анемия (90,4%; Ст3/4: 8,9%); Инфекции (20%; Ст3/4: 5,7%, включително сепсис и пневмония, смъртоносни при 1,7%); Фебрилна неутропения (11,8%).

Чести: Тромбоцитопения (7,8%; Ст4: 0,2%); инфекции свързани с брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³ Ст3/4 (4,6%); Епизоди на кървене (2,4%).

Редки: Епизоди на кървене свързани стромбоцитопения Ст3/4.

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Неутропения (89%; Ст4: 54,2%); Анемия (93,3%; Ст3/4: 10,8%);

Инфекции (10,7%; Ст3/4: 5%); Тромбоцитопения (10%; Ст4: 1,7%).

Чести: Фебрилна неутропения (8,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Неутропения (99,2%; Ст4: 91,7%); Анемия (96,1%; Ст3/4: 9,4%);

Инфекции (35,3%; Ст3/4: 7,8%); Фебрилна неутропения (34,1%);

Тромбоцитопения (28,1%; Ст4: 0,8%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Много чести: Неутропения (91,1%; Ст4: 51,5%); Анемия (88,6%; Ст3/4: 6,9%);

Фебрилитет при отсъствие на инфекция (17,2%; Ст3/4: 1,2%); Тромбоцитопения (14,9%; Ст4: 0,5%); Инфекции (14,3%; Ст3/4: 5,7%).

Чести: Фебрилна неутропения (4,9%),

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Неутропения (Ст3/4: 32%); Фебрилна неутропения (включва неутропения свързана с фебрилитет и прилагане на антибиотици) или неутропеничен сепсис (23%); Назофарингит (15%).

Хематологичната токсичност беше повишена при пациенти получаващи trastuzumab и docetaxel, в сравнение с като монотерапия приложен docetaxel (32% Ст3/4 неутропения спрямо 22%, отчетени по NCI-CTC критерии). Честотата на фебрилна неутропения/неутропеничен сепсис също беше повишена при пациенти лекувани с Herceptin плюс docetaxel (23% спрямо 17% при пациенти лекувани с docetaxel като монотерапия).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Неутропения (Ст3/4: 6,3%), Анемия (Ст3/4: 10%).

Чести: Тромбоцитопения (Ст3/4: 3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Много чести: Неутропения (40,9%, Ст3/4: 32%), Анемия (66,5%, Ст3/4: 4,9%), инфекция (12,0%, Ст3/4: 3,3%).

Чести: Тромбоцитопения (3,4%, Ст3/4: 0,6%), Фебрилна неутропения (2,7%),

Епистаксис (3,0%, Ст3/4: 0%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Анемия (91,5%; Ст3/4: 4,3%); Неутропения (71,4%; Ст3/4: 65,5%); Фебрилитет в отсъствието на инфекция (43,1%; Ст3/4: 1,2%); Тромбоцитопения (39,4%; Ст3/4: 2,0%); Инфекция (27,2%; Ст3/4: 3,2%); Фебрилна неутропения



(24,7%): Неутропенична инфекция (12,1%). Не бяха отбелязани смъртни случаи поради сепсис.

Нарушения на имунната система

В общия случай реакциите на свръхчувствителност възникват в рамките на няколко минути след началото на инфузията с docetaxel и обикновено са леки до умерени. Най-често докладваните симптоми са зачервяване, обрив с или без сърбеж, опресия в гръдния кош, болки в гърба, диспнея и медикаментозен фебрилитет или студени тръпки. Тежките реакции, характеризиращи се с хипотензия и/или бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, отзвучават след спиране на инфузията и подходяща терапия (вж. раздела "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия: много чести (25,9%; Ст3/4: 5,3%)

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия: чести (2,5%, не тежки)

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin: чести (4,7%; Ст3/4: 1,2%)

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина: много чести (10,6%; Ст3/4: 2,5%)

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone: чести (6,9%; Ст3/4: 0,6%)

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide: много чести (10,5%; Ст3/4: 1,1%).

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Наблюдавани са обратими кожни реакции, които по принцип са приемани за леки до умерени. Реакциите се характеризират с обрив, включително локални ерупции главно по ходилата и китките, но също и по целите ръце, лицето или гръдния кош, често свързани със сърбеж. По принцип ерупциите възникват в рамките на 1 седмица след инфузията на docetaxel. Не толкова често се съобщава за тежки симптоми като ерупции последвани от десквамация, които в редки случаи са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с docetaxel (вж. разделите "Дозировка и начин на приложение" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Тежките увреждания на ноктите се характеризират с хипо- или хиперпигментация и понякога болка и онихолиза. Докладвани са много редки случаи на булозни ерупции като еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson при прилагане на docetaxel, но други съпътстващи фактори могат да допринасят за развитието на тези ефекти.

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Алопеция (79%); Кожни реакции (56,6%; Ст3/4: 5,9%); Промени в ноктите (27,9%; тежки 2,6%).

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

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Алопеция (38%); Кожни реакции (15,7%; Ст3/4: 0,8%).

Чести: Промени в ноктите (9,9%; тежки 0,8%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Алопеция (94,6%); Промени в ноктите (20,2%; тежки 0,4%); Кожни реакции (13,6%; няма тежки).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:



Много чести; Алопеция (73,6%); Промени в ноктите (13,3%; тежки 0,7%); Кожни реакции (11,1%; Ст3/4: 0,2%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Алопеция (67%), Еритем (23%), обрив (24%), Увреждания на ноктите (17%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Синдром ръка-крак (63%; Ст3/4: 24%); Алопеция (41%); Промени в ноктите (14%; Ст3/4: 2%).

Чести: Дерматит (8%); Еритематозен обрив (8%; Ст3/4: < 1%); Обезцветяване на ноктите (6%); Онихолиза (5%; Ст3/4: 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Много чести: Алопеция (65,1%); Промени в ноктите (28,3%; не тежки); Чести: обрив/Десквамация (3,3%, Ст3/4: 0,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Алопеция (97,7%); Кожна токсичност (18,4%; Ст3/4: 0,7%); Увреждания на ноктите (18,4%; Ст3/4: 0,4%).

Отчетено беше, че при 22-ма от 687-те пациенти с алопеция в края на химиотерапията, алопецията продължава през периода на проследяване от 55 месеца.

Задръжка на течности

Съобщава се за явления 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 и повече kg. Задръжката на течности е кумулативна по честота и тежест (вж. раздела "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести (64,1%; тежки 6,5%). Средната кумулативна доза водеща до прекратяване на лечението беше над 1000 mg/m² и средното време за обратима задръжка на течности беше 16,4 седмици (в диапазон 0-42 седмици). Началото на средната и тежката задръжка е забавено (средна кумулативна доза: 818,9 mg/m²) при пациенти с премедикация в сравнение с пациенти без премедикация (средна кумулативна доза: 489,7 mg/m²); съобщено е обаче, че задръжка се явява при някои пациенти в хода на ранните курсове на терапията.

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия: много чести (24,8%; тежки 0,8%),

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin: много чести (35,7%; тежки 1,2%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина: много чести (25,9%; тежки 0,7%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab: много чести: Периферни отоци (40%), Лимфедем (11%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone: много чести (24,4%; тежки 0,6%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide: Много чести: Периферни отоци (26,7%; Ст3/4: 0,4%); Не чести: Лимфедем (0,3%; Ст3/4: 0%).



Периферни отоци продължаваха да се наблюдават в края на средния 55 месечен период на проследяване при 18 от 112-те пациенти с периферни отоци в края на химиотерапията.

Задръжката на течности не беше придружена от остри епизоди на олигурия или хипотензия. Редки са съобщенията за дехидратация и белодробен оток.

Стомашно-чревни нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Стоматит (41,8%; Ст3/4: 5,3%); Диария (40,6%; Ст3/4: 4%); Гадене (40,5%; Ст3/4: 4%); Повръщане (24,5%; Ст3/4: 3%).

Чести: Извращения на вкуса (10,1%; тежки 0,07%); Констипация (9,8%; тежка 0,2%); Коремни болки (7,3%; тежки 1%); Кървене от стомашно-чревния тракт (1,4%; тежко 0,3%).

Не чести: Езофагит (1%; тежък 0,4%).

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Гадене (28,9%; Ст3/4: 3,3%); Стоматит (24,8%; Ст3/4: 1,7%);

Повръщане (16,5%; Ст3/4: 0,8%); Диария (11,6%; Ст3/4: 1,7%),

Чести: Констипация (6,6%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Гадене (64%; Ст3/4: 5%); Стоматит (58,1%; Ст3/4: 7,8%); Диария (45,7%; Ст3/4: 6,2%); Повръщане (45%; Ст3/4: 5%); Констипация (14,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатин:

Гадене (69%; Ст3/4: 9,6%); Повръщане (53,4%; Ст3/4: 7,6%); Диария (41,1%; Ст3/4: 6,4%); Стоматит (23,4%; Ст3/4: 2%).

Чести: Констипация (9,4%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Гадене (43%), Диария (43%), Повръщане (29%), Констипация (27%), Стоматит (20%), Диспепсия (14%), Коремни болки (12%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Стоматит (67%; Ст3/4: 18%); Диария (64%; Ст3/4: 14%); Гадене (43%; Ст3/4: 6%); Повръщане (33%; Ст3/4: 4%); Нарушения във вкуса (15%; Ст3/4: < 1%); Констипация (14%; Ст3/4: 1%); Коремни болки (14%; Ст3/4: 2%); Диспепсия (12%).

Чести: Болка в горната част на корема (9%); Сухота в устата (5%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Много чести: Гадене (35,5%; Ст3/4: 2,4%); Диария (24,1%; Ст3/4: 1,2%);

Стоматит/Фарингит (17,8%; Ст3/4: 0,9%); Нарушения на вкуса (17,5%; Ст3/4: 0%);

Повръщане (13,3%; Ст3/4: 1,2%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Гадене (80,4%; Ст3/4: 5,1%); Стоматит (69,1%; Ст3/4: 7,1%);

Повръщане (42,6%; Ст3/4: 4,3%); Диария (30,9%; Ст3/4: 3,2%); Извращения на

вкуса (27,4%; Ст3/4: 0,7%); Констипация (22,6%; Ст3/4: 0,4%). Чести: Коремни

болки (7,3%; Ст3/4: 0,5%).



Не чести: колит/ентерит/перфорации на дебелото черво (0,5%). При двама пациенти се наложи прекратяване на лечението; не бяха отбелязани смъртни случаи дължащи се на тези явления.
Налице са съобщения за редки случаи на дехидратация вследствие стомашно-чревни явления, стомашно-чревна перфорация, исхемичен колит, колит и неутропеничен ентероколит. Съобщава се за много редки случаи на илеус и чревна обструкция.

Нарушения на нервната система

Развитието на тежка периферна невротоксичност налага редукция на дозата (вж. разделите "Дозировка и начин на приложение" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Леките до умерени невро-сензорни признаци се характеризират с парестезия, дизестезия или болки включително парене. Невро-моторните явления се характеризират главно със слабост.

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Невросензорни (50%; СтЗ: 4,1%), Невро-моторни (13,8%; СтЗ/4: 4%).

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с DOCETAX100 mg/m² като монотерапия. Явленията са отзвучали спонтанно в рамките на 3 месеца.

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Невросензорни (24%; СтЗ: 0,8%).

Чести: Невро-моторни (9,9%; СтЗ/4: 2,5%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Невросензорни (30,2%; СтЗ: 0,4%).

Чести: Невро-моторни (2,3%; СтЗ/4: 0,4%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Много чести: Невросензорни (40,4%; СтЗ: 3,7%); Невро-моторни (12,8%; СтЗ/4: 2%).

DOCETAX (docetaxel) 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Парестезии (32%), Главоболие (21%); Промяна на вкуса(14%); Хипоестезии (11%)

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Парестезии (11%; СтЗ/4: < 1%).

Чести: Замайване (9%); Главоболие (7%; СтЗ/4: < 1%); Периферна невропатия (5%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Много чести: Сензорна невропатия (27,4%; СтЗ/4: 1,2%),

Чести: Моторна невропатия (3,9%; СтЗ/4: 0%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Невросензорни (23,8%; СтЗ/4: 0%).

Чести: Невромоторни (2,8%; СтЗ/4: 0%); Неврокортикални (2,8%; СтЗ/4: 0,3%),

Невроцеребрални (1,1%; СтЗ/4: 0,1%). Не чести: Синкоп (0,5%; СтЗ/4: 0%).



Невро-сензорни нарушения продължаваха да се наблюдават в края на средния 55 месечен период на проследяване при 9 от 73-мата пациенти с невросензорни нарушения в края на химиотерапията. При прилагане на docetaxel са наблюдавани редки случаи на гърчове или преходна загуба на съзнание. Тези реакции понякога се проявяват по време на инфузиране на препарата.

Сърдечни нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Чести: Сърдечни дизритмии (4,1%; Ст3/4: 0,7%); Хипотензия (3,8%); Хипертензия (2,4%).

Не чести: Сърдечна недостатъчност (0,5%).

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Чести: Сърдечни дизритмии (2,5%, не тежки); Хипотензия (1,7%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Чести: Сърдечна недостатъчност (2,3%); Сърдечни дизритмии (1,2%, не тежки).

Не чести: Хипотензия (0,4%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Чести: Хипотензия (3,7%; Ст3/4: 0,7%); Сърдечни дизритмии (2,5%; Ст3/4: 0,7%).

Не чести: Сърдечна недостатъчност (0,5%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

За симптоматична сърдечна недостатъчност беше докладвано при 2,2% от пациентите получили DOCETAX плюс trastuzumab в сравнение с 0% от пациентите получили DOCETAX като монотерапия. В групата на DOCETAX плюс trastuzumab, 64% са получавали преходна антрациклинова адювантна терапия, в сравнение с 55% в групата на като монотерапия приложен docetaxel.

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Оток на долните крайници (14%; Ст3/4: 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Чести: Сnižаване на левокамерната сърдечна функция (3,9%; Ст3/4: 0,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Вазодилатация (20,3%; Ст3/4: 0,9%).

Чести: Сърдечни дизритмии (3,9%; Ст3/4: 0,1%); Хипотензия (1,5%; Ст3/4: 0%).

Съобщава се също за застойна сърдечна недостатъчност (1,6%). По един пациент от двете терапевтични групи почина от сърдечна недостатъчност.

Съобщава се за редки случаи на миокарден инфаркт.

Чернодробно-жлъчни нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Чести: Повишение на билирубин Ст3/4 (< 5%); Повишение на алкална фосфатаза Ст3/4 (< 4%); Повишение на AST Ст3/4 (< 3%); Повишение на ALT Ст3/4 (< 2%).



DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Чести: Повишение на билирубин Ст3/4 (<2%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Чести: Повишение на билирубин Ст3/4 (< 2,5%); Повишение на алкална фосфатаза Ст3/4 (< 2,5%).

Не чести: Повишение на AST Ст3/4 (< 1%); Повишение на ALT Ст3/4 (< 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Чести: Повишение на билирубин Ст3/4 (< 2,1%); Повишение на ALT Ст3/4 (1,3%).

Не чести: Повишение на AST Ст3/4 (0,5%); Повишение на алкална фосфатаза Ст3/4 (0,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Чести: Хипербилрубинемия (Ст3/4: 9%).

Съобщава се за много редки случаи на хепатит.

Нарушения на метаболизма и храненето

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия: много чести: Анорексия (16,8%)

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия: много чести: Анорексия (19%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin: чести: Анорексия (8,5%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина: много чести: Анорексия (28,8%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab: много чести: Анорексия (22%); Повишаване на телесното тегло (15%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Анорексия (12%; Ст3/4: 1%); Намален апетит (10%).

Чести: Дехидратация (8%; Ст3/4: 2%); Намаляване на теглото (6%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone: много чести: Анорексия (12,7%, Ст3/4: 0,6%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide: много чести: Анорексия (19,9%, Ст3/4: 2,2%), Повишаване или намаляване на теглото (15,2%; Ст3/4: 0,3%).

Очни нарушения

Съобщава се за много редки случаи на преходни зрителни нарушения (бели петна, фотопсия, скотоми), обичайно възникващи по време на инфузия на лекарството и асоциирани с реакции на свръхчувствителност. Те бяха обратими след прекратяване на инфузията.

Рядко се съобщава за случаи на лакримация с или без конюнктивит, както и за случаи на обструкция на слъзния канал, което води до прекомерно слъзоотделяне.

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Увеличена лакримация (21%), Конюнктивит (12%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Увеличена лакримация (12%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Чести: Съълзене (9,3%, Ст3/4: 0,6%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Чести: Нарушения в лакримацията (9,8%; Ст3/4: 0,1%); Конюнктивит (4,6%; Ст3/4: 0,3%).

Психиатрични нарушения

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:



Много чести: Безсъние (11%).

Мускулно-скелетни и костни нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Миалгия (20%; тежка 1,4%).

Чести: Артралгия (8,6%).

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Чести: Миалгия (5,8%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Чести: Миалгия (8,5%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Много чести: Миалгия (13,8%; тежка 0,5%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Миалгия (27%), Артралгия (27%), Болки в крайниците (16%), Болки в костите (14%), Болки в гърба (10%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Миалгия (14%; СтЗ/4: 2%); Артралгия (11%; СтЗ/4: 1%).

Чести Болки в гърба (7%; СтЗ/4: 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация prednisone или prednisolone:

Чести: Артралгия (3,0%, СтЗ/4: 0,3%), Миалгия (6,9%; СтЗ/4: 0,3%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Миалгия (22,8%; СтЗ/4: 0,8%); Артралгия (15,1%; СтЗ/4: 0,4%).

Дихателни, гръдни и медиастиални нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести (Диспнея (16,1%; тежка 2,7%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Епистаксис (18%), Фаринго-ларингеална болка (16%), Диспнея (14%), Кашлица (13%), Ринорея (12%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Възпалено гърло (11%; СтЗ/4: 2%).

Чести: Диспнея (7%; СтЗ/4: 1%); Кашлица (6%; СтЗ/4: < 1%); Епистаксис (5%; СтЗ/4: < 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Чести: Диспнея (4,5%; СтЗ/4: 0,6%), Кашлица (1,2%; СтЗ/4: 0%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin and cyclophosphamide:

Чести: Кашлица (3,1%; СтЗ/4: 0%).

В редки случаи се съобщава за остър респираторен дистрес синдром, интерстициална пневмония и белодробна фиброза.



Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести: Аменорея (57,6%).

Персистенция на аменореята беше наблюдавана в периода на средното проследяване от 55 месеца при 133 от 233-те пациентки с аменорея в края на химиотерапията.

Общи нарушения и реакции в мястото на прилагане

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

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Астения (62,2%; тежка 11,2%); Болка (16,5%).

Чести: Реакции в мястото на инфузиране (5,6%); Гръдна болка (4,5%; тежка 0,4%) без засягане на сърце или дишане.

DOCETAX 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Астения (48,8%; тежка 12,4%); Болка (10,7%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Астения (54,7%; тежка 8,1%); Болка (17,1%).

Чести: Реакции в мястото на инфузиране (3,1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Много чести: Астения (51,5%; тежка 9,9%).

Чести: Реакции в мястото на инфузиране (6,2%); Болка (5,4%).

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести: Астения (45%), Пирексия (29%), Отпадналост (24%), Възпаления на лигавиците (23%), Болка (12%), Грипоподобни заболявания (12%), Болки в гръдния кош (11%), Ригор (11%).

Чести: Летаргия (7%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Астения (23%; Ст3/4: 3%); Пирексия (21%; Ст3/4: 1%); Уморяемост (21%; Ст3/4: 4%); Слабост (13%; Ст3/4: 1%).

Чести: Болки в крайниците (9%; Ст3/4: < 1%); Летаргия (6%); Болка (6%);

Кандидоза в устата (6%; Ст3/4: < 1%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с prednisone или prednisolone:

Много чести; Отпадналост (42,8%; Ст3/4: 3,9%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide:

Много чести - Астения (79,2%; Ст3/4: 11%).

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет.

Увреждания, отравяния и процедурни усложнения

DOCETAX 100 mg/m² в комбинация с trastuzumab:

Много чести; Токсичност по ноктите (11%).



4.9 Предозиране

Налице са малко съобщения за предозиране. Не е известен антидот за предозиране с docetaxel. В случай на предозиране, пациентът трябва да се задържи в специализирано звено и жизнените функции трябва да се мониторират стриктно. Очакваните първични усложнения от предозирането се състоят в подтискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит. Максимално 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 данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични медикаменти, АТС код: L01CD02.

Предклинични данни

Docetaxel е антинеопластичен агент, който действа чрез усилване сглобяването на тубулин в стабилни микротубули и инхибира тяхното разглобяване, което води до подчертано намаляване на свободния тубулин. Свързването на docetaxel с микротубулите не променя броя на протофиламентите.

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

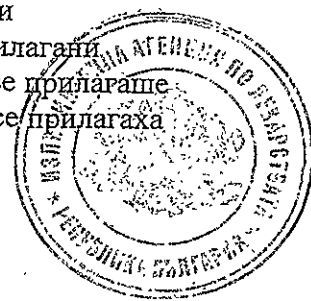
In vitro е открито, че docetaxel е цитотоксичен спрямо различни миши и човешки туморни клетъчни линии и спрямо прясно ексцизирани човешки туморни клетки по време на клоногенни изследвания. Docetaxel достига високи вътреклетъчни концентрации с дълъг период на задържане. Освен това, беше доказано, че docetaxel е активен при някои, но не всички клетъчни линии отделящи в прекомерно количество р-гликопротеин, който е кодиран от гена за мултимедикаментозна резистентност. *In vivo* docetaxel е независим от схема и притежава широк спектър експериментална анти туморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

Клинични данни

Карцином на гърдата

DOCETAX в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide: адювантна терапия

Информацията от мултицентровото открито рандомизирано проучване подкрепят употребата на DOCETAX за адювантно лечение на пациенти с операбилен положителен на лимфни възли карцином на гърдата и KPS $\geq 80\%$, между 18 и 70 години. След стратификация според броя на положителните лимфни възли (1-3, 4+), 1491 пациенти бяха рандомизирани да получават или DOCETAX 75 mg/m² прилаган 1 час след doxorubicin 50 mg/m² и cyclophosphamide 500 mg/m² (група на TAC), или doxorubicin 50 mg/m² последван от fluorouracil 500 mg/m² и cyclophosphamide 500 mg/m² (група на FAC). И двете схеми бяха прилагани веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 цикъла. DOCETAX се прилага под формата на едночасова инфузия, всички останали медикаменти се прилагат



под формата на интравенозен болус на всеки първи ден. G-CSF се прилагаше като вторична профилактика при пациенти развили усложнена неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или инфекция). Пациентите в групата на ТАС получаваха антибиотична профилактика с ciprofloxacin 500 mg перорално 2 пъти дневно в продължение на 10 дни, с начало 5-ти ден от всеки цикъл, или еквивалент. И в двете групи, след последния цикъл химиотерапия, пациентите с положителни естрогенни и/или прогестеронови рецептори получаваха tamoxifen 20 mg дневно в продължение на до 5 години. Адювантна лъчетерапия се предписваше съгласно практиката по места в участващите лечебни заведения и беше извършена при 69% от пациентите получили ТАС и 72% от пациентите получили FAC.

Беше извършен междинен анализ със средно проследяване от 55 месеца. Беше демонстрирана значително по-голяма преживяемост без заболяване в групата на ТАС в сравнение с групата на FAC. Честотата на рецидивите в рамките на 5 години беше снижена при пациентите получаващи ТАС в сравнение с получилите FAC (съответно 25% спрямо 32%), т.е. абсолютно снижение на риска със 7% ($p=0,001$). Общата преживяемост за 5-годишен период също значително се повиши при ТАС в сравнение с FAC (съответно 87% спрямо 81%) т.е. абсолютно снижение на риска от смърт с 6% ($p=0,008$). Подгрупите на лекуваните с ТАС пациенти бяха анализирани според проспективно дефинираните основни прогностични фактори:

		Преживяемост без заболяване			Обща преживяемост		
Подгрупа пациенти	Брой пациенти	Рисково съотношение	95% CI	P =	Рисково съотношение	95% CI	P=
Брой положителни Възли							
Общо	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1,33	0.72

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

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

DOCETAX като монотерапия

C docetaxel в препоръчвания дозов режим от 100 mg/m² на всеки 3 седмици са проведени две рандомизирани сравнителни проучвания от фаза III, включващи общо 326 или 392 пациенти с метастатичен карцином на гърдата неповлияни от лечение съответно с алкилиращ агент или anthracycline.



При пациентите неповлияли се от алкилиращия агент, docetaxel беше сравнен с doxorubicin (75 mg/m² на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (docetaxel 15 месеца в сравнение с doxorubicin 14 месеца, p = 0,38) или времето за прогресиране (docetaxel 27 седмици спрямо doxorubicin 23 седмици, p = 0,54), docetaxel повиши честотата на повлияване (52% спрямо 37%, p = 0,01) и скъси времето до отговор (12 седмици спрямо 23 седмици, p = 0,007). Трина пациенти на docetaxel (2%) прекратиха лечението поради задръжка на течности, докато 15 пациенти на doxorubicin (9%) прекратиха лечението поради кардиотоксичност (три смъртни случая поради застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентите неповлияли се от anthracycline, docetaxel беше сравнен с комбинацията Mitomycin C и Vinblastine (12 mg/m² на всеки 6 седмици и 6 mg/m² на всеки 3 седмици). Docetaxel повиши честотата на повлияване (33% спрямо 12%, p < 0,0001), удължи времето до прогресиране (19 седмици спрямо 11 седмици, p = 0,0004) и удължи общата преживяемост (11 месеца спрямо 9 месеца, p = 0,01).

По време на тези проучвания от фаза III, се установи че профилът на безопасност на docetaxel отговаря на профила на безопасност наблюдаван при проучванията от фаза II (вж. раздела "Нежелани лекарствени реакции").

DOCETAX в комбинация с doxorubicin

Едно обширно рандомизирано проучване от фаза III включващо 429 нелекувани пациенти с метастатична болест беше проведено с doxorubicin (50 mg/m²) в комбинация с docetaxel (75 mg/m²) (група АТ) спрямо doxorubicin (60 mg/m²) в комбинация с cyclophosphamide (600 mg/m²) (група АС). И двете схеми се прилагаха в ден 1 на всеки 3 седмици.

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

По време на това проучване, групата АТ демонстрира по-висока честота на тежка неутропения (90% спрямо 68,6%), фебрилна неутропения (33,3% спрямо 10%), инфекции (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 групата АС. От друга страна, групата АС демонстрира по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с групата 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 ≥ 20% (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с > 30% (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт настъпи при 1 пациент в групата АТ (застойна сърдечна недостатъчност) и при 4 пациенти в групата АС (1 поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност).

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

DOCETAX в комбинация с trastuzumab

DOCETAX в комбинация с trastuzumab беше проучен с оглед лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърдата, чиито тумори са със свръхекспресия на HER2 и които не са получавали преди това химиотерапия за метастатична болест. 186 пациенти бяха рандомизирани да получават DOCETAX (100 mg/m²) с или без trastuzumab; 60% от пациентите бяха получавали преди това адювантна



химиотерапия на база антрациклин. DOCETAX плюс trastuzumab бяха ефикасни при пациентите, независимо дали последните бяха получавали предходни адювантни антрациклини, или не. Основният лабораторен метод за определяне на HER2-позитивност в това основно проучване беше имунохистохимичен (ИНС). Минимално количество пациенти бяха изследвани посредством флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). При това проучване, 87% от пациентите имаха заболяване, което беше ИНС 3+, и 95% от включените пациенти имаха заболяване, което беше ИНС 3+ и/или FISH позитивно. Резултатите от ефективността са резюмирани в следната таблица:

Параметър	DOCETAX плюс trastuzumab ¹ n=92	DOCETAX ¹ n=94
Степен на повлияване (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Средна продължителност на повлияване (месеци) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Средно време до прогресиране (месеци) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Средна преживяемост (месеци) (95% CI)	30,5 ² (26,8 не)	22,1 ² (17,6-28,9)

“не” означава, че не може да се определи, или стойността още не е достигната.

¹ Пълен анализен комплект (“intent-to-treat”)

² Изчислена средна преживяемост.

DOCETAX в комбинация с capecitabine

Данните от едно мултицентрово рандомизирано контролирано клинично проучване от фаза III поддържат прилагането на docetaxel в комбинация с capecitabine за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включително anthracycline. По време на това проучване, 255 пациенти бяха рандомизирани да получат терапия с docetaxel (75 mg/m² под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и capecitabine (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1 седмица период на почивка). 256 пациенти бяха рандомизирани да получат монотерапия с docetaxel (100 mg/m²) под формата на едночасова инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта беше по-добра в групата на комбинацията docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Средната преживяемост беше 442 дни (docetaxel + capecitabine) спрямо 352 дни (docetaxel самостоятелно). Общите обективни честоти на повлияване при цялата рандомизирана популация (оценка на провеждащия проучването) бяха 41,6% (docetaxel + capecitabine) спрямо 29,7% (docetaxel самостоятелно); p = 0,0058. Времето до прогресиране на заболяването беше по-добро при групата на комбинацията docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Средното време до прогресиране беше 186 дни (docetaxel + capecitabine) спрямо 128 дни (docetaxel самостоятелно).

Недребноклетъчен белодробен карцином

Пациенти лекувани преди това с химиотерапия с или без лъчетерапия



По време на проучване от фаза III при лекувани преди това пациенти, времето до прогресиране (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост бяха значително по-дълги за docetaxel в доза 75 mg/m² в сравнение с "най-добрите поддържащи грижи" (НПГ). Едногодишната преживяемост беше също значително по-дълга при docetaxel (40%) спрямо НПГ (16%). Отбелязана беше по-малка употреба на опиевидни аналгетици (p < 0,01), ненаркотични аналгетици (p < 0,01), други свързани със заболяването медикаменти (p = 0,06) и лъчетерапия (p < 0,01) при пациентите лекувани с docetaxel в доза 75 mg/m² в сравнение с тези на НПГ. Общата честота на отговор беше 6,8% при оценените пациенти, а средната продължителност на отговора беше 26,1 седмици.

Docetax в комбинация с платинови продукти при неполучавали химиотерапия пациенти

По време на проучване от фаза III, 1218 пациенти с иноперабилен недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIB, със статус на активност по Karnofsky 70% и повече, и които не са получавали химиотерапия за това заболяване, бяха рандомизирани да получават или Docetax(D) 75 mg/m² под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатина (Cis) 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, Docetax75 mg/m² под формата на едночасова инфузия в комбинация с карбоплатина (AUC 6 mg/ml/min) в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, или vinorelbine (V) 25 mg/m² приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1,8, 15, 22 последван от цисплатина 100 mg/m² приложена в ден 1 от циклите с повторение на всеки 4 седмици.

Данните за преживяемост, средно време до прогресиране и честотите на отговор за двата клона на проучването са представени в следната таблица:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Статистически анализ
Обща преживяемост (Първичен краен резултат)			
Средна преживяемост (месеци)	11,3	10,1	Съотношение на случайност: 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]
Средно време до прогресиране (седмици):	22,0	23,0	Съотношение на случайност: 1,032 [95%CI: 0,876; 1,216]
Обща честота на отговор (%)	31,6	24,5	Терапевтична разлика: 7,1% [95%CI: 0,7; 13,5]

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

Вторичните крайни резултати включваха промяна на болката, глобално оценяване на качеството на живот по EuroQol-5D, Скалата за симптоми на белодробен карциноми промени в индекса на Karnofsky. Данните от тези крайни резултати бяха в подкрепа на данните от първичните крайни резултати.



За комбинацията Docetax/карбоплатина не можаха да се докажат нито еквивалентна, нито не по-слаба ефективност в сравнение с терапевтичната комбинация VCis.

Карцином на простатата

Безопасността и ефективността на DOCETAX в комбинация с prednisone или prednisolone при пациенти с хормонално рефрактерен метастатичен карцином на простатата бяха оценени в хода на рандомизирано мултицентрово проучване от Фаза III. Общо 1006 пациенти с KPS>60 бяха рандомизирани в следните терапевтични групи:

- DOCETAX 75 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.
- DOCETAX 30 mg/m² приложен ежеседмично през първите 5 седмици от 6-седмичен цикъл в продължение на 5 цикъла.
- Mitoxantrone 12 mg/m² на всеки 3 седмици в продължение на 10 цикъла.

И трите схеми бяха приложени в комбинация с prednisone или prednisolone 5 mg два пъти дневно, непрекъснато.

Пациентите получавали docetaxel на всеки три седмици демонстрираха значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с тези лекувани с mitoxantrone. Увеличението на преживяемостта наблюдавано в групата на ежеседмично прилагания docetaxel не беше значимо в сравнение с контролната група на mitoxantrone. Резултатите за ефективността в групата на DOCETAX спрямо контролната група са резюмирани в следната таблица:

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

□ Стратифициран тест за логаритмично подреждане

* Диапазон на статистическа значимост =0.0175

**PSA Простата-специфичен антиген

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



Не бяха отбелязани статистически разлики между терапевтичните групи по отношение глобално качество на живот.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на docetaxel беше изследвана при пациенти с карцином след прилагане на 20-115 mg/m² по време на проучвания от фаза I. Кинетичният профил на docetaxel е дозозависим и съответства на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживоти за фазите α , β и γ съответно 4 минути, 36 минути и 11,1 часа. Късната фаза се дължи отчасти на относително бавното излизане на docetaxel от периферния компартимент. След прилагане на доза от 100 mg/m² под формата на едночасова инфузия, беше получено средно пиково плазмено ниво от 3,7 $\mu\text{g/ml}$ със съответна AUC от 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Средните стойности за тоталния клирънс от организма и steady-state обема на разпределение бяха съответно 21 l/h/m² и 113 l. Вариациите между индивидите по отношение тотален клирънс от организма бяха приблизително 50%. Docetaxel е свързан с плазмените протеини в над 95%.

При трима пациенти с карцином беше проведено проучване с маркиран с ¹⁴C docetaxel. Медикаментът беше елиминиран едновременно чрез урината и изпражненията в рамките на 7 дни след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на третичната бутил-естерна група, като екскрецията чрез урината и изпражненията отговаряха 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 медикамент.

Популационен фармакокинетичен анализ беше извършен с docetaxel при 577 пациенти. Фармакокинетичните параметри определени чрез модела бяха много близки до тези получени при проучванията от фаза I. Фармакокинетиката на docetaxel не се променя от възрастта или пола на пациента. При малък брой пациенти (n = 23) с клинични данни от биохимичните изследвания сочещи леко до умерено нарушение на чернодробната функция (ALT, AST \geq 1,5 пъти ГГН заедно с алкална фосфатаза > 2,5 пъти ГГН), общият клирънс беше снижен средно с 27% (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение"). Клирънсът на docetaxel не се промени при пациенти с лека до умерена задръжка на течности, като не разполагаме с данни за пациенти с тежка задръжка на течности.

Фармакокинетиката на docetaxel, doxorubicin и cyclophosphamide не се повлиява от едновременното им приложение.

От друга страна, клирънсът на docetaxel се увеличаваше, докато ефективността се запазваше.

Проучването от фаза I оценяващо ефекта на sarcitabine върху фармакокинетиката на docetaxel и обратното показва, че sarcitabine не влияе върху фармакокинетиката на docetaxel (C_{max} и AUC) и docetaxel не влияе върху практически действащият метаболит на sarcitabine наречен 5'-DFUR.

Клирънсът на docetaxel в комбинирана терапия с цисплатина се оказва подобен на наблюдавания при монотерапия. Фармакокинетичният профил на цисплатината приложена веднага след инфузия на DOCETAX е подобен на този наблюдаван при самостоятелно прилагане на цисплатина.

Ефектът на prednisone върху фармакокинетиката на docetaxel приложен съгласно стандартна премедикация с dexamethasone беше изследван при 42 пациенти. Не беше наблюдаван ефект на prednisone върху фармакокинетиката на docetaxel.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на docetaxel не е изследван. Доказано беше, че docetaxel е мутагенен при *in vitro* мононуклеарен и хромозомно-аберационен тест върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Той обаче не предизвика мутагенност при теста на Ames и при изследването за генни мутации CHO/HGPRT. Резултатите отговарят на фармакологичната активност на docetaxel. Нежеланите лекарствени реакции върху тестисите наблюдавани по време на проучвания за токсичност при гризачи предполагат, че docetaxel може да увреди мъжкия фертилитет.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

DOCETAX флакони: polysorbate, anhydrous citric acid
Флакон с разтворител: alcohol 95%, water for injection

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

DOCETAX флакони: 2 години.

Предварителен разтвор: Предварителният разтвор съдържа 10 mg/ml docetaxel и трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Химическата и физическата стабилност на предварителния разтвор обаче, е доказана за 8 часа при температура от 2-8°C.

Инфузионен разтвор: инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на 8 часа при температура от 2-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите трябва да се съхраняват при температура 2-8°C защитени от ярка светлина.

6.5 Вид и състав на опаковката

Всяка блистерна опаковка DOCETAX-80 концентрат и разтворител за инфузионен разтвор съдържа:

- един едnodозов флакон DOCETAX и
- един едnodозов флакон с разтворител за DOCETAX.

Флакони DOCETAX-80 концентрат за инфузионен разтвор:

Флаконите DOCETAX-80 концентрат за инфузионен разтвор са 15 милилитрови, от безцветно стъкло тип I със зелена запушалка от флуоробутил, алуминиева обкатка и синя предпазна капачка от полипропилен.

Разтворът съдържа 2 ml разтвор на docetaxel в полисорбат 80 с концентрация 40 mg/ml (обем на пълнене 100.71 mg/ 2.36 ml). Обемът на пълнене е определен по



време на разработването на DOCETAX за компенсиране загубата на течност по време на приготвяне на предварителния разтвор поради разпенване, полепване по стените на флакона и "мъртвия обем". Пълненето с излишък гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за флакони DOCETAX е налице минимално количество възможен за изтегляне обем от 8 ml съдържащи 10 mg/ml docetaxel, който отговаря на отбелязаното върху етикета количество от 80 mg docetaxel на флакон.

Флакон с разтворител

Флаконът с разтворител е 15 милилитров, от безцветно стъкло тип I, със запушалка от флуоробутил, алуминиева откатка и предпазна капачка от полипропилен.

Флаконът с разтворител съдържа 6 ml 13% w/w разтвор на етанол във вода за инжекции. Прибавянето на цялото количество от разтворителя във флакона с концентрат DOCETAX-80, гарантира премикса с концентрация 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне

Препоръки за безопасна работа

DOCETAX е антинеопластичен агент и, както и при други потенциално токсични вещества, е необходимо внимание при работа и приготвяне на разтвори на DOCETAX. Препоръчва се използването на ръкавици.

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

Подготовка за интравенозно приложение

а) Приготвяне на предварителния разтвор на DOCETAX (10 mg/ml docetaxel)

Ако флаконите се съхраняват в хладилник, оставете необходимото количество опаковки DOCETAX за 5 минути при стайна температура.

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон DOCETAX.

Извадете 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, 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 docetaxel 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.

б) Приготвяне на инфузионния разтвор

За получаване на нужната доза за даден пациент може да е необходим повече един флакон с предварителен разтвор. Според нужната за пациента доза в милиграми, асептично изтеглете съответния обем от предварителния разтвор съдържащ 10 mg/ml docetaxel от съответния брой флакони с предварителен



разтвор с помощта на градуирани спринцовки с игли. Например, за доза от 140 mg docetaxel, е необходимо да изтеглите 14 ml предварителен разтвор на docetaxel. Инжектирайте нужното количество предварителен разтвор в инфузионен сак или банка съдържаща 250 ml 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид.

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

Смесете инфузионния сак или банка посредством разклащане.

Инфузионният разтвор на DOCETAX трябва да се използва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия със стайна температура и при нормална осветеност.

Както при всички парентерални продукти, предварителният разтвор на DOCETAX 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 се изхвърлят според стандартните процедури.

7. Притежател на разрешението за употреба

Cipla Limited - Mumbai Central, Mumbai – 400 008, India

Производител

Cipla Limited - Mumbai Central, Mumbai – 400 008, India

8. Регистрационен номер в регистъра

9. Дата на първото разрешение/подновяване на разрешението за употреба

10. Дата на редакция на текста

Май 2005

