

## Кратка характеристика на продукта

### Taxotere 20 mg

### Таксотер 20 mg

#### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАКСОТЕР 20 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еднодозовите флакони с Таксотер 20 mg концентрат за инфузионен разтвор съдържат доцетаксел, който представлява трихидрат отговарящ на 20 mg доцетаксел (анхидрид). Вискозният разтвор съдържа 40 mg/ml доцетаксел (анхидрид).

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

#### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

##### 4.1 Терапевтични показания

ТАКСОТЕР (доцетаксел) в комбинация с доксорубицин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата, които преди това не са лекувани по този повод с цитотоксични препарати.

Монотерапията с ТАКСОТЕР (доцетаксел) е показана за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксичната терапия. Предходната химиотерапия би трябвало да включва антрациклинов препарат или алкилиращ агент.

ТАКСОТЕР (доцетаксел) е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином след неуспех на предходната химиотерапия.

Употребата на доцетаксел трябва да бъде ограничена в рамките на звена, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, и задължително трябва да се провежда под контрола на лекар квалифициран в прилагането на противотуморна химиотерапия.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 4125/19.09.2001

611/10.07.01

*Димитър*



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Препоръчвана доза:

При пациенти лекувани за карцином на гърдата, доцетаксел се прилага като едночасова инфузия на всеки три седмици. Препоръчаната доза на доцетаксел като монотерапия е  $100 \text{ mg/m}^2$ . При лечение от първи ред, доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  се прави в комбинация с доксорубин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ). Вж. раздел "Указания за употреба и работа".

При пациенти лекувани за недребноклетъчен белодробен карцином, препоръчаната доза е  $75 \text{ mg/m}^2$  приложени под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки три седмици.

В случай че няма противопоказания, може да се приложи премедикация, състояща се от перорален кортикостероид, като напр. дексаметазон  $16 \text{ mg}$  дневно (напр.  $8 \text{ mg}$  два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започва 1 ден преди вливането на доцетаксел. (Вж. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

### Корекции на дозата по време на лечението:

Доцетаксел трябва да се прилага когато броят на неутрофилите е  $\geq 1500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . При пациенти преживяли по време на лечение с доцетаксел фебрилна неутропения, понижаване на неутрофилите под  $500$  клетки/ $\text{mm}^3$  в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции, или тежка периферна невропатия, дозата на доцетаксел трябва да бъде понижена 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 трябва да се прекрати.

Като алтернатива, за да може да се поддържа интензивен дозов режим, при пациенти преживяли фебрилна неутропения или тежка инфекция по време на последния цикъл, може да се приложи профилактично G-CSF.

### Особени групи пациенти:

**Пациенти с чернодробни смущения:** Въз основа на фармакокинетичните данни за доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на монотерапия, при пациенти с повишения на трансаминазите (СГОТ и/или СГПТ) над 1,5 пъти горната граница на нормата (ГН) и повишение на алкалната фосфатаза повече от 2,5 пъти ГН, препоръчаната доза на доцетаксел е  $75 \text{ mg/m}^2$  (вж. разделите "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" и "Фармакокинетични свойства"). При пациентите със серумен билирубин  $>$  ГН и/или СГОТ и СГПТ  $>3,5$  пъти ГН и същевременно с алкална фосфатаза  $>$  6 пъти ГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен ако няма стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробни заболявания лекувани с доцетаксел в комбинация с други препарати.

**Деца:** Безопасността и ефективността на доцетаксел при деца не са установени.



**Лица в напреднала възраст:** Няма специални указания за употреба при лица в напреднала възраст въз основа на популационния фармакокинетичен анализ.

### 4.3 Противопоказания

Реакции на свръхчувствителност спрямо активната съставка или някоя от помощните съставки.

Доцетаксел не трябва да се прилага при пациенти с базови стойности на неутрофилите под  $1500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .

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

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

### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Премедикация състояща се от перорален кортикостероид като дексаметазон  $16 \text{ mg}$  дневно (напр.  $8 \text{ mg}$  два пъти дневно) в продължение на 3 дни, като се започва 1 ден преди прилагането на доцетаксел, освен ако няма противопоказания, може да понижи честотата и тежестта на водната задръжка, както и тежестта на реакциите на свръхчувствителност (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение").

#### Хематология

Най-честото нежелано лекарствено явление при доцетаксел е неутропенията.

Минимални стойности на неутрофилите се получават средно след около 7 дни, но интервалът може да се скъси при пациенти лекувани с големи дози преди това. При всички пациенти получаващи доцетаксел трябва да се извършват чести проверки на пълната кръвна картина. Пациентите могат да получат следваща доза доцетаксел когато неутрофилите им се възстановят до ниво  $\geq 1500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение").

В случай на тежка неутропения ( $< 500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в продължение на 7 и повече дни) по време на курс на лечение с доцетаксел, се препоръчва редукция на дозата при следващите цикли от терапията, или прилагане на подходящи симптоматични мерки (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение").

#### Реакции на свръхчувствителност

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани стриктно за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат в рамките на няколко минути след началото на инфузията с доцетаксел, ето защо е необходимо да бъдат подготвени средства за лечение на хипотензия, бронхоспазъм. Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, леките симптоми като например зачервяване или локализирани кожни реакции не налагат прекъсване на



терапията. Ако обаче, възникнат тежки реакции като например тежка хипотензия, бронхоспазъм или генерализиран обрив/еритем, те изискват незабавно прекратяване вливането на доцетаксел и започване на подходяща терапия. Пациентите преживели тежки реакции на свръхчувствителност не трябва да бъдат полагани отново на лечение с доцетаксел.

### **Кожни реакции**

Наблюдавани са случаи на локализиран кожен еритем на крайниците (длани на ръцете и ходила) с оток и последваща десквамация. Има съобщения за тежки симптоми, като обриви последвани от десквамация, които водят до прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение"). Съобщава се за редки случаи на локализирани булозни обриви.

### **Задръжка на течности**

Пациентите с тежка задръжка на течности, като например плеврални изливи, перикардни изливи и асцит трябва да бъдат следени стриктно.

### **Пациенти с чернодробни смущения**

При пациенти лекувани с доцетаксел в доза  $100 \text{ mg/m}^2$  като монотерапия, с нива на серумните трансаминази (СГОТ и/или СГПТ) над 1,5 пъти ГН със съпътстващи серумни нива на алкалната фосфатаза над 2,5 пъти ГН, е налице повишен риск от развитие на тежки нежелани лекарствени явления, като например смърт от интоксикация, в това число сепсис и гастро-интестинални хеморагии, които биха могли да бъдат смъртоносни, фебрилна неутропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. Ето защо, препоръчителната доза на доцетаксел за пациентите с повишени стойности на функционалните чернодробни изследвания (ФЧИ), е  $75 \text{ mg/m}^2$ , като ФЧИ трябва да се изследват като базови стойности и преди всеки терапевтичен цикъл (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение").

При пациентите със серумен билирубин  $> \text{ГН}$  и/или СГОТ и СГПТ  $> 3,5$  пъти ГН и същевременно с алкална фосфатаза  $> 6$  пъти ГН, не може да се препоръча редукция на дозата и доцетаксел не трябва да се прилага, освен ако няма стриктни показания. Няма налична информация за пациенти с чернодробни заболявания лекувани с доцетаксел в комбинация с други препарати.

### **Нервна система**

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

### **Други**

По време на, и поне три месеца след приключване на терапията трябва да се предприемат противозачатъчни мерки.



#### 4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания за оценка лекарствените взаимодействия на доцетаксел.

*In vitro* изследванията показват, че метаболизмът на доцетаксел може да бъде модифициран при едновременно прилагане на съединения, които индуцират, инхибират, или се метаболизират от (и по този начин могат конкурентно да инхибират ензима) цитохром P450-3A, като например циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, еритромицин и тролеандомицин. Поради това, при лечение на пациенти с тези препарати като съпътстваща терапия, трябва да се проявява внимание, тъй като съществува вероятност за значително взаимодействие.

Доцетаксел е във висока степен протеинно свързан (>95%). Въпреки че вероятните *in vivo* взаимодействия на доцетаксел с едновременно прилагани медикаменти не са изследвани официално, *in vitro* взаимодействията със силно протеинно свързани медикаменти като например еритромицин, дифенхидрамин, пропранолол, пропafenон, фенитоин, салицилати, сулфаметоксазол и натриев валпроат не повлияват протеинното свързване на доцетаксел. Освен това, дексаметазон не повлиява протеинното свързване на доцетаксел. Доцетаксел не повлиява свързването на дигитоксин.

При комбинацията доксорубицин/доцетаксел, клирънсът на доцетаксел се повишава (вж. "Фармакокинетични свойства").

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма данни за приложението на доцетаксел при бременни жени. Беше доказано, че доцетаксел е едновременно ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и плъхове и понижава фертилитета при плъхове. Както и другите цитотоксични медикаменти, доцетаксел може да предизвика увреждания на плода при прилагането му върху бременни жени. Ето защо, доцетаксел не трябва да се прилага по време на бременност. Жените в детеродна възраст получаващи доцетаксел трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, и незабавно да уведомят лекуващия си лекар ако това се случи. Доцетаксел е липофилно вещество, но е неизвестно дали се екскретира в човешкото мляко. Поради това, вследствие вероятността от нежелани лекарствени явления при кърмачета, по време на лечението с доцетаксел кърменето трябва да се преустанови.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма вероятност доцетаксел да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени явления реакции за възможно или вероятно свързани с приложението на доцетаксел са получени при пациенти лекувани с доцетаксел като самостоятелен препарат или в комбинация. От пациентите получили доцетаксел като



монотерапия, 1312 души бяха лекувани със  $100 \text{ mg/m}^2$  и 121 души бяха лекувани със  $75 \text{ mg/m}^2$  Таксотер. От пациентите получили доцетаксел в комбинация с доксорубицин в доза  $75 \text{ mg/m}^2$ , 258 души получиха  $75 \text{ mg/m}^2$  Таксотер.

### Хематология

Най-честото нежеланата лекарствена реакция свързана с доцетаксел се оказва неутропения, която беше обратима и некумулятивна (вж. раздели "Дозировка и начин на приложение" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Средното време на настъпване на най-ниския брой неутрофили беше 7 дни, а средната продължителност на тежка неутропения ( $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) беше 7 дни.

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин $75 \text{ mg/m}^2$
	$100 \text{ mg/m}^2$	$75 \text{ mg/m}^2$	
Неутропения: Всичко	96,6	89,8	99,2
Тежка*	76,4	54,2	91,7
Фебрилна неутропения	11,8	8,3	34,1
Тромбоцитопения: Всичко	7,8	10	28,1
Тежка*	0,2	1,7	0,8
Анемия: Всичко	90,4	93,3	96,1
Тежка**	8,9	10,8	9,4
Инфекции: Всичко	20	10,7	35,3
Тежки**	5,7	5	7,8

\* Степен по Националния онкологичен институт 4

\*\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

### Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност по принцип се явяваха в рамките на няколко минути от началото на инфузията с доцетаксел и обикновено бяха леки до умерени. Тежките реакции, характеризирани се с хипотензия и/или бронхоспазм или генерализиран обрив/еритем, отзвучаваха след прекъсване на инфузията и подходяща терапия (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин $75 \text{ mg/m}^2$
	$100 \text{ mg/m}^2$	$75 \text{ mg/m}^2$	
Всичко	25,9	2,5	4,7
Тежки*	5,3	0	1,2

\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

### Кожни

Бяха наблюдавани обратими кожни реакции, които като цяло бяха определени като леки до умерени. При пациентите лекувани с Таксотер като самостоятелен препарат в доза  $100 \text{ mg/m}^2$ , 73% от явленията бяха обратими в рамките на 21 дни. В по-редки случаи бяха докладвани тежки симптоми като обриви последвани от десквамация, които рядко се наблюдаваха. В някои случаи налагали прекъсване или прекратяване на лечението с доцетаксел (вж. раздели "Дозировка и начин на приложение" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").



предпазни мерки при употреба"). Тежките увреждания на ноктите се състояха в онихолиза. Рядко се съобщаваше за локализирани булозни обриви.

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин 75 mg/m <sup>2</sup>
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	
Кожни: Всичко	56,6	15,7	13,6
Тежки*	5,9	0,8	0
Промени в нокти: Всичко	27,9	9,9	20,2
Тежки	2,6	0,8	0,4

\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

### Задръжка на течности

Бяха докладвани явления като периферен едем и в по-редки случаи плеврални изливи, перикардни изливи, асцит, лакримация с или без конюнктивит и повишаване на телесното тегло. Периферният оток започва обикновено в долните крайници и може да се генерализира при повишаване на телесното тегло с 3 kg или повече. Задръжката на течности е кумулативна по честота и тежест. (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин 75 mg/m <sup>2</sup>
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	
Всичко	64,1	24,8	35,7
Тежки	6,5	0,8	1,2

При пациентите лекувани с Таксотер като самостоятелен препарат в доза 100 mg/m<sup>2</sup>, средната кумулативна доза за прекратяване на лечението беше над 1000 mg/m<sup>2</sup>, а средното време за обратимост на задръжката на течности беше 16,4 седмици (диапазон от 0 до 42 седмици). Началото на умерената и тежката задръжка се забавя (средна кумулативна доза: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) при пациенти с премедикация, в сравнение с пациенти без премедикация (средна кумулативна доза: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); при някои пациенти обаче, се съобщава за задръжка по време на ранните курсове на терапията.

Задръжката на течности не беше придружена от остри епизоди на олигурия или хипотензия. Съобщенията за дехидратация и белодробен оток бяха редки.

### Гастро-интестинални

Докладвани бяха следните явления:

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин 75 mg/m <sup>2</sup>
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	
Гадене: Всичко	40,5	28,9	
Тежко*	4	3,3	



Повръщане: Всичко	24,5	16,5	45
Тежко*	3	0,8	5
Диария: Всичко	40,6	11,6	45,7
Тежка*	4	1,7	6,2
Анорексия	16,8	19,0	8,5
Констипация	9,8	6,6	14,3
Стоматит: Всичко	41,8	24,8	58,1
Тежък*	5,3	1,7	7,8

\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

Докладвано беше за редки случаи на дехидратация вследствие стомашно-чревни явления, стомашно-чревна перфорация и неутропеничен ентероколит.

### Неврологични

Развитието на тежка периферна невротоксичност изисква редукция на дозата (вж. раздели "Дозировка и начин на употреба" и Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Леките до умерени невро-сензорни симптоми се характеризират с парестезии, дизестезии или болки, включително сутрин. Невро-моторните явления се характеризират главно със слабост. Налице са данни за обратимост при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с Таксотер като самостоятелен препарат в доза 100 mg/m<sup>2</sup>. Явленията бяха спонтанно обратими в рамките на 3 месеца.

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	
Невро-сензорни: Всичко	50	24	30,2
Тежки*	4,1	0,8	0,4
Невро-моторни: Всичко	13,8	9,9	2,3
Тежки**	4	2,5	0,4

\* Степен по Националния онкологичен институт 3

\*\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

### Сърдечно-съдови

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубицин
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	
Хипотензия	3,8	1,7	0,4
Сърдечни дизритмии: Общо	4,1	2,5	1,2
Тежки*	0,7	0	0
Сърдечна недостатъчност	0,5	0	2,3

\* Степен по Националния онкологичен институт 3-4

В редки случаи се съобщаваше за венозни тромбоемболични явления. Бяха докладвани редки случаи на миокарден инфаркт.





### Чернодробни

При пациенти лекувани със  $100\text{mg}/\text{m}^2$  като самостоятелен препарат, бяха наблюдавани повишения в серумните нива повече от 2,5 пъти ГГН на СГОТ, СГПТ, билирубин и алкална фосфатаза при по-малко от 5% от пациентите.

При пациенти лекувани със  $75\text{mg}/\text{m}^2$  като самостоятелен препарат, не бяха наблюдавани повишения от 3-4 степен по Националния онкологичен институт в серумните нива на СГОТ, СГПТ и алкална фосфатаза, и по-малко от 2% от пациентите получиха 3-4 степен повишения в билирубина.

При пациенти лекувани с комбинация при  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , по-малко от 1% от пациентите получиха 3-4 степен повишения в серумните нива на СГОТ и СГПТ. Степени 3-4 повишение на билирубин и алкална фосфатаза бяха наблюдавани при по-малко от 2,5% от пациентите.

### Други

	% пациенти		
	Самостоятелен препарат		Комбинация с доксорубин $75\text{mg}/\text{m}^2$
	$100\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$	
Алопеция	79	38	94,6
Астения: Всичко	62,6	48,8	54,7
Тежка	11,2	12,4	8,1
Миалгия: Всичко	20	5,8	8,5
Тежка	1,4	0	0
Реакции в мястото на инфузиране	5,6	0	3,1
Болка	16,5	10,7	17,1

Реакциите в мястото на инфузиране като цяло бяха леки и се състояха в хиперпигментация, възпаление, зачервяване или сухота на кожата, флебит или екстравазация и оток на вената.

Рядко се съобщаваше за остър респираторен дистрес синдром и интерстициална пневмония. Рядко се съобщаваха радиационно-подобни явления.

### 4.9 Предозиране

Налице са няколко доклада за предозиране. Не е известен антидот на доцетаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да остане в специализирано звено и да бъдат наблюдавани строго жизнените му функции. Първите усложнения очаквани от предозирането включват подтискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит. Колкото е възможно по-бързо след откриване на предозирането, пациентите трябва да получат терапевтичен G-CSF. При нужда трябва да се предприемат и други подходящи симптоматични мерки.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични препарати, АТС код: L01CD02

#### Предклинични данни

Доцетаксел е антинеопластичен агент, който действа чрез свързването на тубулин в стабилни микротубули и блокира тяхното разпадане, което води до подчертано намаляване на свободния тубулин. Свързването на доцетаксел към микротубулите не променя броя на протофиламентите.

Доказано беше, че *in vitro* доцетаксел разкъсва в клетките микротубулната мрежа, която е от основно значение жизнените митотични и интерфазни клетъчни функции.

Доказано беше, че *in vitro* доцетаксел е цитотоксичен спрямо различни миши и човешки туморни клетъчни линии и спрямо прясно ексцизирани човешки туморни клетки при клонирани култури. Доцетаксел постига високи вътреклетъчни концентрации с дълго време на престой в клетките. Освен това беше доказано, че доцетаксел е активен при някои, но не при всички клетъчни линии при отделянето на р-гликопротеин, който се кодира от гена за мултимедикаментната резистентност. *In vivo*, доцетаксел е независим от режим и притежава широк спектър експериментална противотуморна активност спрямо напреднали миши и човешки туморни присадки.

#### Клинични данни

##### Карцином на гърдата

##### *Таксотер като самостоятелен препарат*

С доцетаксел са проведени две рандомизирани сравнителни изследвания от фаза III, включващи пациенти с метастатичен карцином на гърдата с предходно неуспешно лечение - общо 326 с алкилиращи препарати и 329 с антрациклин, като препоръчаните доза и режим на доцетаксел са  $100 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици.

При пациентите с предходен неуспех с алкилиращи агенти, доцетаксел беше сравнен с доксорубицин ( $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици). Без да повлиява общата преживяемост (доцетаксел 15 месеца спрямо доксорубицин 14 месеца,  $p=0,38$ ) или времето за прогресиране (доцетаксел 27 седмици спрямо доксорубицин 23 седмици,  $p=0,54$ ), доцетаксел увеличи степента на повлияване (52% спрямо 37%,  $p=0,01$ ) и скъси времето до повлияване (12 седмици спрямо 23 седмици  $p=0,007$ ). Трима пациенти на доцетаксел (2%) прекратиха лечението поради задръжка на течности, докато 15 пациенти на доксорубицин (9%) преустановиха поради кардиотоксичност (три случая на завършила със смърт застойна сърдечна недостатъчност).

При пациентите с предходен неуспех с антрациклин, доксорубицин беше сравнен с комбинацията Митомоцин С и Винбластин ( $12 \text{ mg/m}^2$  на всеки 6 седмици и  $6 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици). Доцетаксел увеличи степента на повлияване (33% спрямо 12% при



0,0001), удължи времето на 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 изследвания от фаза III, профилът на безопасност на доцетаксел отговаряше на профила на безопасност наблюдаван при изследванията от фаза II (вж. раздел "Нежелани лекарствени явления").

#### *Таксотер в комбинация с доксорубицин*

При 429 нелекувани преди това пациенти с метастатична болест, беше проведено едно голямо рандомизирано изследване от фаза III с доксорубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) в комбинация с доцетаксел ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (група АТ) спрямо доксорубицин ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) в комбинация с циклофосфамид ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (група АС). И двата терапевтични режима бяха прилагани на първия ден на всеки 3 седмици.

- Времето на прогресиране (ВП) беше значително по-голямо при групата АТ в сравнение с групата АС,  $p=0,0138$ . Средното ВП беше 37,3 седмици (95% химиотерапевтичен индекс: 33,4 – 42,1) в групата АТ и 31,9 седмици (95% химиотерапевтичен индекс: 27,4 – 36,0) в групата АС.
- Общата степен на повлияване (ОСП) беше значително по-висока в групата АТ в сравнение с групата АС,  $p=0,009$ . ОСП беше 59,3% (95% химиотерапевтичен индекс: 53,8 – 65,9) в групата АТ, спрямо 46,5% (95% химиотерапевтичен индекс: 39,8 – 53,2) в групата АС.

При това изследване, 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 прояви по-висока честота на тежка анемия (15,8% спрямо 8,5%) в сравнение с групата АТ, и в допълнение, по-висока честота на тежка кардиотоксичност: застойна сърдечна недостатъчност (3,8% спрямо 2,8%), абсолютно понижаване на левокамерната фракция на изтласкване  $\geq 20\%$  (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно понижаване на левокамерната фракция на изтласкване  $\geq 30\%$  (6,2% спрямо 1,1%). Токсична смърт се получи при 1 пациент в групата АТ (застойна сърдечна недостатъчност) и при 4 пациенти в групата АС (1 случай поради септичен шок и 3 поради застойна сърдечна недостатъчност).

И в двете групи качеството на живот, изчислено според въпросника на EORTC беше сравнимо и стабилно по време на лечението и периода на проследяване.

#### **Недребноклетъчен белодробен карцином**

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

При изследване от фаза III върху лекувани преди това пациенти, времето за прогресиране (12,3 седмици спрямо 7 седмици) и общата преживяемост бяха значително по-големи при доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  в сравнение с максимално качествените поддържащи грижи. Едногодишната степен на преживяемост беше също значително по-голяма при доцетаксел (40%) спрямо максимално качествените поддържащи грижи (16%).



При пациентите лекувани с доцетаксел в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  бяха употребени по-малко опиевидни аналгетици ( $p < 0,01$ ), ненаркотични аналгетици ( $p < 0,01$ ), други свързани със заболяването медикаменти ( $p = 0,06$ ) и лъчелечение ( $p < 0,01$ ), в сравнение с пациентите на максимално качествени поддържащи грижи. Общата степен на повлияване беше 6,8% при оценяемите пациенти, а средната продължителност на повлияване беше 26,1 седмици.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на доцетаксел беше изследвана при пациенти с карцином след прилагане на  $20\text{-}115 \text{ mg/m}^2$  по време на изследвания във фаза I. Кинетичният профил на доцетаксел е дозозависим и се подчинява на трикомпартиментния фармакокинетичен модел с полуживоти за  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  фазите съответно 4 минути, 36 минути и 11,1 часа.

Късната фаза се дължи отчасти на относително бавното навлизане на доцетаксел от периферния компартимент. След прилагане на доза от  $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова инфузия, беше достигнато средно пиково плазмено ниво  $3,7 \text{ }\mu\text{g/ml}$  със съответна кръвна концентрационна крива  $4,6 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности за общия клирънс и steady-state обема на разпределение бяха съответно  $21 \text{ l/h/m}^2$  и  $113 \text{ l}$ .

Вариациите между отделните индивиди в общия клирънс бяха приблизително 50%.

Доцетаксел е в над 95% свързан с плазмените протеини.

При трима пациенти с карцином беше проведено изследване с  $^{14}\text{C}$ -доцетаксел.

Медикаментът беше елиминиран както в урината, така и в изпражненията след цитохром P450-медиран окислителен метаболизъм на терт-бутил естерната група, в рамките на седем дни, уринарната и фекалната екскреция са отговорни съответно за около 6% и 75% от поетата радиоактивност. Около 80% от радиоактивността открита в изпражненията се екскретира през първите 48 часа под формата на един основен неактивен метаболит и 3 второстепенни неактивни метаболита, както и съвсем малки количества непроменен медикамент.

При 577 пациенти беше проведен популационен фармакокинетичен анализ с доцетаксел. Фармакокинетичните параметри очертани от модела бяха много близки до тези, които бяха получени при изследванията от фаза I. Фармакокинетиката на доцетаксел не се променяше поради възрастта и пола на пациента. При малък брой пациенти ( $n=23$ ) с клинични лабораторни резултати говорещи за леко до умерено функционално чернодробно нарушение (СГОТ, СГПТ  $\geq 1,5$  пъти ГН заедно с алкална фосфатаза  $\geq 2,5$  пъти ГН), общият клирънс беше понижен средно с 27% (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение"). Клирънсът на доцетаксел не беше променен при пациенти с лека до умерена задръжка на течности и няма информация относно пациенти с тежка задръжка на течности.

При прилагане в комбинация, доцетаксел не повлиява клирънса на доксорубицин и плазмените нива на доксорубицинол (метаболит на доксорубицин). От друга страна, клирънсът на доцетаксел се увеличи, докато ефективността се запази.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на доцетаксел не е изследван.

Доказано беше, че доцетаксел е мутагенен при *in vitro* микронуклеарните и хромозомно-аберационните изследвания върху CHO-K1 клетки и при *in vivo* микронуклеарното изследване върху мишки. Той обаче, не предизвика мутагенност при теста на Ames и при CHO/HGPRT генно-мутационното проучване. Тези резултати отговарят на фармакологичната активност на доцетаксел.

Нежеланите лекарствени явления наблюдавани по време на изследванията за токсичност върху гризачи предполагат, че доцетаксел може да наруши мъжкия фертилитет.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на помощните съставки

Таксотер флакон: полисорбат 80.

Флакон с разтворител: етанол във вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Няма известни.

### 6.3 Срок на годност

Таксотер флакони: 24 месеца.

Премиксен разтвор: Премиксният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се използва незабавно след приготвянето. Химичната и физическа стабилност на премиксния разтвор обаче, са доказани в продължение на 8 часа ако се съхранява между 2°C и 8°C или при стайна температура.

Инфузионен разтвор: инфузионният разтвор трябва да се изразходва в рамките на 4 часа при стайна температура.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите трябва да се съхраняват при температура между 2°C и 25°C и защитен от ярка светлина.

### 6.5 Съдържание и състав на опаковката

Всяка опаковка Таксотер 20 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор съдържа:

- един едnodозов флакон Таксотер и,
- един едnodозов флакон разтворител за Таксотер.

**Флакон с Таксотер 20 mg концентрат за инфузионен разтвор:**

Флаконът за Таксотер 20 mg концентрат за инфузионен разтвор представлява 7 милилитров флакон от безцветно стъкло с зелена отхлупваща се капачица.



Флаконът съдържа 0.5 ml разтвор на доцетаксел 40 mg/ml в полисорбат 80 (обем на пълнене 23.6/0.59 ml). Този обем на пълнене е разработен при създаването на Таксотер за компенсирание загубата на течност по време на приготвянето на премиксния разтвор вследствие образуване на пяна, полепване по стените на флакона и "мъртъв обем". Това по-голямо пълнене гарантира, че след разреждане с цялото количество от приложения разтворител за Таксотер, минималният премиксен обем който може да се изтегли е 2 ml съдържащи 10 mg/ml доцетаксел, което отговаря на отбелязаното върху етикета количество 20 mg за флакон.

#### **Флакон с разтворител:**

Флаконът с разтворител представлява 7-милилитров флакон от безцветно стъкло с прозрачна безцветна отхлупваща се капачка.

Флаконът с разтворител съдържа 1.5 ml 13% w/w разтвор на етанол във вода за инжекции (обем на пълнене: 1.83 ml). Прибавянето на цялото количество от разтворителя към флакона с концентрат за инфузионен разтвор Таксотер 20 mg гарантира премиксна концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

## **6.6 Указания за употреба, работа и унищожаване**

### **Препоръки за безопасна работа**

Таксотер е антинеопластичен препарат и, както и при другите потенциално токсични вещества, е необходимо внимание при работа с него и при приготвяне на разтворите Таксотер. Препоръчва се използването на ръкавици.

Ако концентратът, премиксният разтвор или инфузионният разтвор на Таксотер попаднат в контакт с кожата, незабавно и старателно измийте със сапун и вода. Ако концентратът, премиксният разтвор или инфузионният разтвор на Таксотер попаднат в контакт с лигавици, незабавно и старателно измийте с вода.

### **Подготовка за интравенозно приложение**

#### **а) Приготвяне на премиксния разтвор Таксотер (10 mg доцетаксел/ml)**

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

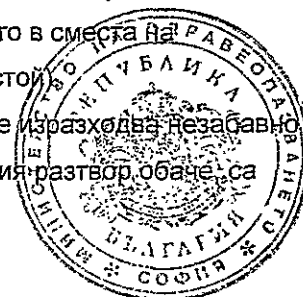
С помощта на спринцовка с игла, асептично изтеглете цялото съдържимо на флакона с разтворител за Таксотер.

Инжектирайте цялото съдържимо на спринцовката в съответния флакон с Таксотер.

Извадете спринцовката с иглата и разклатете разтвора с ръка в продължение на 15 секунди.

Оставете флакона с премиксния разтвор при стайна температура за 5 минути, след което проверете дали разтворът е хомогенен и бистър (поради наличието в сместа на полисорбат 80, е нормално да има пяна дори след 5-минутен престой).

Премиксният разтвор съдържа 10 mg/ml доцетаксел и трябва да се изразходва незабавно след приготвяне. Химичната и физическа стабилност на премиксния разтвор обаче са



доказани в продължение на 8 часа ако се съхранява между 2°C и 8°C или при стайна температура.

#### **б) Приготвяне на инфузионния разтвор**

За получаване на необходимата за един пациент доза може да е нужен повече от един флакон премикс. В зависимост от нужната за пациента доза изразена в mg, асептично изтеглете съответния обем премикс съдържащ 10 mg/ml доцетаксел от подходящия брой флакони с премикс с помощта на градуирана спринцовка с игла. Например, доза от 140 mg доцетаксел изисква 14 ml премиксен разтвор на доцетаксел.

Инжектирайте необходимия премиксен обем в 250 ml инфузионна банка съдържаща или 5% разтвор на глюкоза, или 0,9% 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 превишава концентрация на доцетаксел от 0,74 mg/ml.

Чрез разклащане на банката, извършете смесване на инфузионния разтвор.

Инфузионният разтвор на Таксотер трябва да се изразходва в рамките на 4 часа и трябва да се приложи асептично под формата на едночасова инфузия при стайна температура и нормално осветление.

Както всички парентерални продукти, така и премиксният и инфузионният разтвор на Таксотер трябва да бъдат проверени визуално преди употреба, като разтворите съдържащи преципитат трябва да бъдат изхвърлени.

#### **Унищожаване**

Всички материали използвани за разтваряне и приложение трябва да бъдат унищожени в съответствие със стандартните процедури.

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

Aventis Pharma S. A.,  
20 Avenue Raymond Aron,  
92165 Antony Cedex,  
France

## **8. НОМЕР В ОБЩЕСТВЕНИЯ РЕГИСТЪР НА МЕДИЦИНСКИТЕ ПРОДУКТИ**

EU/1/95/002/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

10.

