

Кратка характеристика на продукта

1. Наименование на лекарствения продукт

Taxotere 80 mg

Таксотер 80 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗИТЕЛНИТЕ СЛУЖБИ	
Продуктова информация	
регистрационен номер № 4559/11.06.07	
639/27.05.03	дмвп.

2. Качествен и количествен състав

Еднодозовите флакони Taxotere 80 mg 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

Taxotere (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.

Монотерапията с Taxotere (docetaxel) е показана за лечението 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.

Taxotere 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 съдържал anthracycline.

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



Тахотере в комбинация с цисплатина е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином при пациенти, които не са подлагани на химиотерапия по повод това заболяване.

Употребата на docetaxel трябва да бъде ограничена до заведенията 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:

При пациенти лекувани за карцином на гърдата, docetaxel се прилага под формата на едночасова инфузия на всеки три седмици. Препоръчителната доза на docetaxel е 100 mg/m^2 при монотерапия. При лечение от първи ред, docetaxel 75 mg/m^2 се прави в комбинация с doxorubicin (50 mg/m^2). Вж. раздела "Указания за употреба и работа".

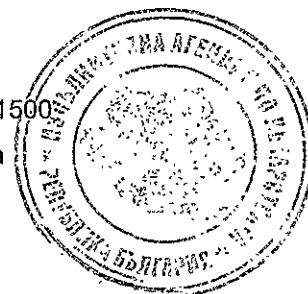
В комбинация с capecitabine, препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m^2 , комбиниран с capecitabine в доза 1250 mg/m^2 два пъти дневно (в рамките на 30 минути след ядене) в продължение на 2 седмици, след които следва 1 седмица период на почивка. За изчисляване дозата на capecitabine според телесната площ, вж. Кратката характеристика на продукта на capecitabine.

При пациенти лекувани за недребноклетъчен белодробен карцином, docetaxel се прилага под формата на едночасова инфузия на всеки три седмици. 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.

Ако няма противопоказания, в продължение на 3 дни с начало 1 ден преди прилагането на docetaxel, може да се прилага премедикация състояща се от перорален кортикостероид, като напр. dexamethasone 16 mg дневно (напр. два пъти дневно по 8 mg) (вж. раздела "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Корекции на дозата по време на терапията:

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 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ на $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ и/или от 75 на $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ лечението с docetaxel трябва да се преустанови.

При пациенти с първоначална доза $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $65 \text{ mg}/\text{m}^2$. За корекция на дозата на цисплатина виж Кратката характеристика на производителя.

Алтернативно, при пациенти получили фебрилна неутропения или тежка инфекция по време на последния цикъл може да се използва профилактично G-CSF (гранулоцито-клетъчен стимулиращ фактор), за да може да се поддържа дозов интензитет според клиничните показания.

В комбинация с capecitabine:

- За модификации в дозата на capecitabine, вж. неговата Кратка характеристика на продукта.
- При пациенти развиващи първи епизод на токсичност II^{pa} степен, който персистира в момента на следващия цикъл лечение с TAXOTERE/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^{pa} степен, или първи епизод на токсичност III^{ra} степен, по което и да е време от терапевтичния цикъл, отложете лечението до затихване на явленията до степен 0-1 и продължете лечението с TAXOTERE $55 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- При всички последващи епизоди на токсичност, или каквато и да е проява на токсичност от IV степен, прекратете лечението с TAXOTERE.

Специални групи пациенти:

Пациенти с чернодробни нарушения: Въз основа на фармакокинетичните данни за docetaxel в доза $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 sarcitabine, при пациенти на възраст 60 и повече години, се препоръчва корекция на стартовата доза на sarcitabine до 75% (вж. Кратката характеристика на продукта на sarcitabine).

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 .

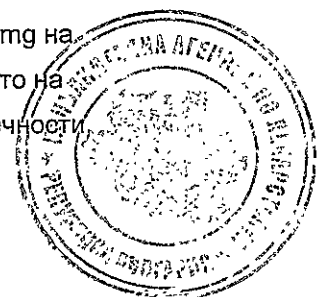
Docetaxel не трябва да се прилага при бременни или кърмещи жени.

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 лекарства при комбиниране с docetaxel.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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^3 (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

В случай на тежка 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 наблюдавани стриктно.



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 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.

Нервна система

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

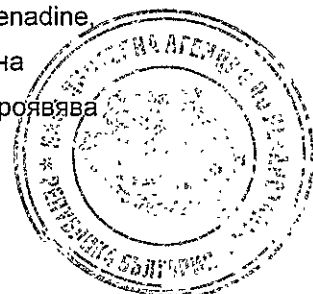
Други

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

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Няма официални клинични изследвания проучили медикаментозните взаимодействия на docetaxel.

In vitro изследванията показват, 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, erythromycin 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%). Въпреки че евентуалните *in vivo* взаимодействия на docetaxel с едновременно прилагани лекарства не са официално изследвани, *in vitro* взаимодействията със свързаните във висока степен с протеините лекарства като erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, салицилати, sulfamethoxazole и натриев валпроат не влияят върху протеинното свързване на docetaxel. Освен това, dexamethasone не повлиява протеинното свързване на docetaxel. Docetaxel не повлиява свързването на digitoxin.

В комбинацията doxorubicin/docetaxel, клирънсът на docetaxel е повишен (вж. раздел "Фармакокинетични свойства"). Ограничени данни от единично неконтролирано проучване насочват към взаимодействия между docetaxel и carboplatin. При комбиниране с docetaxel, клирънсът на карбоплатината беше около 50% по-висок от стойностите съобщени преди това за монотерапия с карбоплатина.

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 лекарства, 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 docetaxel, са отчетени при пациенти лекувани с docetaxel като монотерапия или в комбинация. Сред пациентите лекувани с docetaxel като монотерапия, 1312 души получиха 100 mg/m² и 121 души получиха 75 mg/m² TAXOTERE. Сред пациентите лекувани с docetaxel в комбинация с doxorubicin в доза 50 mg/m², 258 пациенти получиха 75 mg/m² TAXOTERE. 406 пациенти получиха 75 mg/m² docetaxel в комбинация с цисплатина 75 mg/m². За комбинацията с capecitabine, най-често срещаните нежелани реакции свързани с лечението (≥5%) докладвани при проучванията от фаза III при пациенти с карцином на гърдата неповлияли се от лечение с anthracycline, вж. Кратката характеристика на продукта за capecitabine.

Тези реакции са 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 некумулятивна (вж. раздели "Дозировка и начин на приложение" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Средностатистически денят с най-ниска стойност е 7^{ма}, а средната продължителност на тежка неутропения (<500 клетки/mm³) е 7 дни.

Нежелани лекарствени реакции от страна на кръвта и кръвотворните органи

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

TAXOTERE 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 с тромбоцитопения Ст3/4.



TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

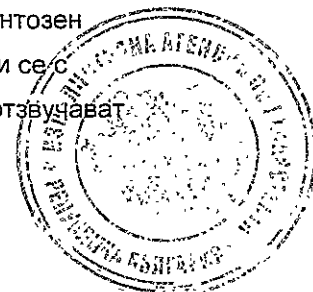
TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

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

Чести: Тромбоцитопения (Ст3/4: 3%).

Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност по принцип 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").

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

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

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

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

Кожни и подкожни тъканни нарушения

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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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).



TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

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").

TAXOTERE 100 mg/m² като монотерапия: много чести (64,1%; тежки 6,5%). Средната кумулативна доза водеща до прекратяване на лечението е над 1000 mg/m² и средното време за обратима задръжка на течности е 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.

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

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

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

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

Нарушения на храносмилателната система

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

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%).

TAXOTERE 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%).

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 редуция 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.



TAXOTERE 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Невросензорни (50%; Ст3: 4,1%), Невро-моторни (13,8%; Ст3/4: 4%).

Данни за обратимост са налице при 35,3% от пациентите развили невротоксичност след лечение с TAXOTERE 100 mg/m² като монотерапия. Явленията са отзвучали спонтанно в рамките на 3 месеца.

TAXOTERE 75 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Невросензорни (24%; Ст3: 0,8%).

Чести: Невро-моторни (9,9%; Ст3/4: 2,5%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Много чести: Невросензорни (30,2%; Ст3: 0,4%).

Чести: Невро-моторни (2,3%; Ст3/4: 0,4%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

Много чести: Невросензорни (40,4%; Ст3: 3,7%); Невро-моторни (12,8%; Ст3/4: 2%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Парестезии (11%; Ст3/4: <1%).

Чести Замайване (9%); Главоболие (7%; Ст3/4: <1%); Периферна невропатия (5%).

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.

Нарушения на сърдечно-съдовата система

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² като монотерапия:

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



TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

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

Не чести: Хипотензия (0,4).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

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

Рядко се съобщава за венозни тромбоемболични явления. Съобщава се за редки случаи на миокарден инфаркт.

Чернодробни увреждания

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² като монотерапия:

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

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Чести: Хипербилирубинемия (Ст3/4: 9%).



Съобщава се за много редки случаи на хепатит.

Нарушения на метаболизма и храненето

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

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

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

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

TAXOTERE 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 теллото (6%).

Очни нарушения

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.

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Увеличена лакримация (12%).

Мускулно-скелетни нарушения

TAXOTERE 100 mg/m² като монотерапия:

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

Чести: Артралгия (8,6%).

TAXOTERE 75 mg/m² като монотерапия:

Чести: Миалгия (5,8%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с doxorubicin:

Чести: Миалгия (8,5%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

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

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Миалгия (14%; Ст3/4: 2%); Артралгия (11%; Ст3/4: 1%).



Чести Болки в гърба (7%; Ст3/4: 1%).

Нарушения на дихателната система

TAXOTERE 100 mg/m² като монотерапия:

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

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Възпалено гърло (11%; Ст3/4: 2%).

Чести: Диспнея (7%; Ст3/4: 1%); Кашлица (6%; Ст3/4: <1%); Епистаксис (5%; Ст3/4: <1%).

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

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 подуване на вената.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 75 mg/m² като монотерапия:

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

TAXOTERE 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%).

TAXOTERE 75 mg/m² в комбинация с цисплатина:

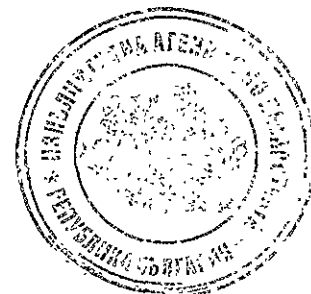
Много чести: Астения (51,5%; тежка 9,9%).

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

TAXOTERE 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%).

В редки случаи се съобщава за феномен на радиационната памет.

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 мониторира 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

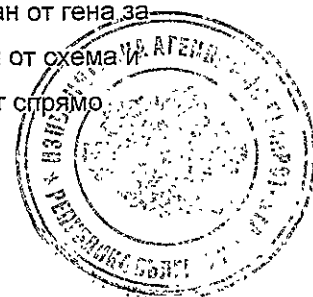
Фармакотерапевтична група: Антинеопластични медикаменти, АТС код: L01CD02.

Предклинични данни

Docetaxel е антинеопластичен агент, който действа чрез усилване сглобяването на тубулин в стабилни микротубули и инхибира тяхното разглюбяване, 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 притежава широк спектър експериментална антитуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.



Клинични данни

Карцином на гърдата

TAXOTERE като монотерапия

С 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 неповлияни 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). Трима 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 неповлияни 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").

TAXOTERE 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 $\geq 20\%$ (13,1% спрямо 6,1%), абсолютно намаление на левокамерната фракция на изтласкване с $\geq 30\%$ (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.

TAXOTERE 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, включваща anthracycline. По време на това проучване, 255 пациенти бяха рандомизирани да получат терапия с docetaxel (75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици) и capecitabine (1250 mg/m^2 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/m^2) 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/m^2 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/m^2 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.

Taxotere 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 Taxotere (T) 75 mg/m^2 под формата на едночасова инфузия незабавно последвана от цисплатина (Cis) 75 mg/m^2 в продължение на 30-60 минути на всеки 3 седмици, Taxotere 75 mg/m^2 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/m^2 приложен в продължение на 6-10 минути в дни 1, 8, 15, 22 последван от цисплатина 100 mg/m^2 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	Коефициент на риск: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-годишна преживяемост (%)	46	41	Терапевтична разлика: 5,4% [95%CI: -1,1; 12,0]
2-годишна преживяемост (%)	21	14	Терапевтична разлика: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Средно време до прогресиране (седмици):	22,0	23,0	Коефициент на риск: 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 оценена 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.

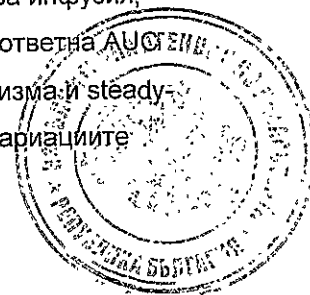
За комбинацията Taxotere/карбоплатина не можаха да се докажат нито еквивалентна, нито не по-слаба ефективност в сравнение с терапевтичната комбинация VCis.

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 ^{14}C docetaxel. Лекарството беше елиминирано 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 непроменено лекарство.

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 сочеци леко до умерено нарушение на чернодробната функция ($\text{ALT}, \text{AST} \geq 1,5$ пъти ГН заедно с алкална фосфатаза $\geq 2,5$ пъти ГН), 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.

При прилагане в комбинация, docetaxel не влияе върху клирънса на doxorubicin и плазмените нива на doxorubicinol (метаболит на doxorubicin). От друга страна, клирънсът на docetaxel се увеличаваше, докато ефективността се запазваше.

Проучването от фаза 1 оценяващо ефекта на capecitabine върху фармакокинетиката на docetaxel и обратното показва, че capecitabine не влияе върху фармакокинетиката на docetaxel (C_{max} и AUC) и docetaxel не влияе върху практически действащият метаболит на capecitabine 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 TAXOTERE е подобен на този наблюдаван при самостоятелно прилагане на цисплатина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на docetaxel не е изследван.



Доказано беше, че docetaxel е мутагенен при *in vitro* микронуклеарен 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

TAXOTERE флакони: полисорбат 80.

Флакон с разтворител: етанол във вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

TAXOTERE флакони: 24 месеца.

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 съхранение между 2°C и 8°C или при стайна температура.

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

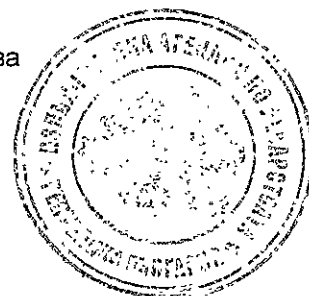
6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите трябва да се съхраняват при температура 2-25°C защитени от ярка светлина.

6.5 Вид и състав на опаковката

Всяка блистерна опаковка TAXOTERE 80 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор съдържа:

- един едnodозов флакон TAXOTERE и



- един едnodозов флакон с разтворител за TAXOTERE.

Флакони TAXOTERE 80 mg концентрат за инфузионен разтвор:

Флаконите TAXOTERE 80 mg концентрат за инфузионен разтвор са 15-милилитрови, от прозрачно стъкло с червена отчупваща се капачка.

Флаконът съдържа 2 ml разтвор на docetaxel в полисорбат 80 с концентрация 40 mg/ml (обем на пълнене 94,4 mg/2,36 ml). Обемът на пълнене е определен по време на разработването на TAXOTERE за компенсиране загубата на течност по време на приготвяне на предварителния разтвор поради разпенване, полепване по стените на флакона и "мъртвия обем". Пълненето с излишък гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на приложения разтворител за флакони TAXOTERE е налице минимално количество възможен за изтегляне обем от 2 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, стъклен, с прозрачна отчупваща се капачка.

Флаконът с разтворител съдържа 6 ml 13% w/w разтвор на етанол във вода за инжекции (обем на пълнене: 7,33 ml). Прибавянето на цялото количество от флакона с разтворителя към съдържимото на флакона TAXOTERE 80 mg концентрат за инфузионен разтвор гарантира предварителен разтвор с концентрация 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне

Препоръки за безопасна работа

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

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



Подготовка за интравенозно приложение

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

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

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

Инжектирайте цялото количество от спринцовката в съответния флакон TAXOTERE.

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 от 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 docetaxel¹ 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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

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

Производител

Aventis Pharma S.A. Rhianham Road Soad South Dagenham, Essex RM 10 7
XS - UK

8. Регистрационен номер в регистъра

960 0 200/21 08 1996

9. Дата на първото разрешение / подновяване на разрешение

. 21 08 1996 / 04 06 2002

10. Дата на редакция на текста

Февруари 2003

