

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПИСКАТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ФАРМАЦИЯТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
КЪМ РУ 3874-8, 19.12.2008
Одобрено: 26/11/08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DOCETAX 40 mg/ml concentrate for solution for infusion – 0,5 ml + solvent 1,5 ml
ДОЦЕТАКС 40 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор – 0,5 ml + разтворител 1,5 ml

DOCETAX 40 mg/ml concentrate for solution for infusion – 2 ml + solvent 6 ml
ДОЦЕТАКС 40 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор – 2 ml + разтворител 6 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еднодозовите флакони DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml съдържат docetaxel trihydrate, отговарящ на 20 mg docetaxel (anhydrous).

Еднодозовите флакони DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml съдържат docetaxel trihydrate, отговарящ на 80 mg docetaxel (anhydrous).

След разреждане на концентрата с разтворителя, 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.

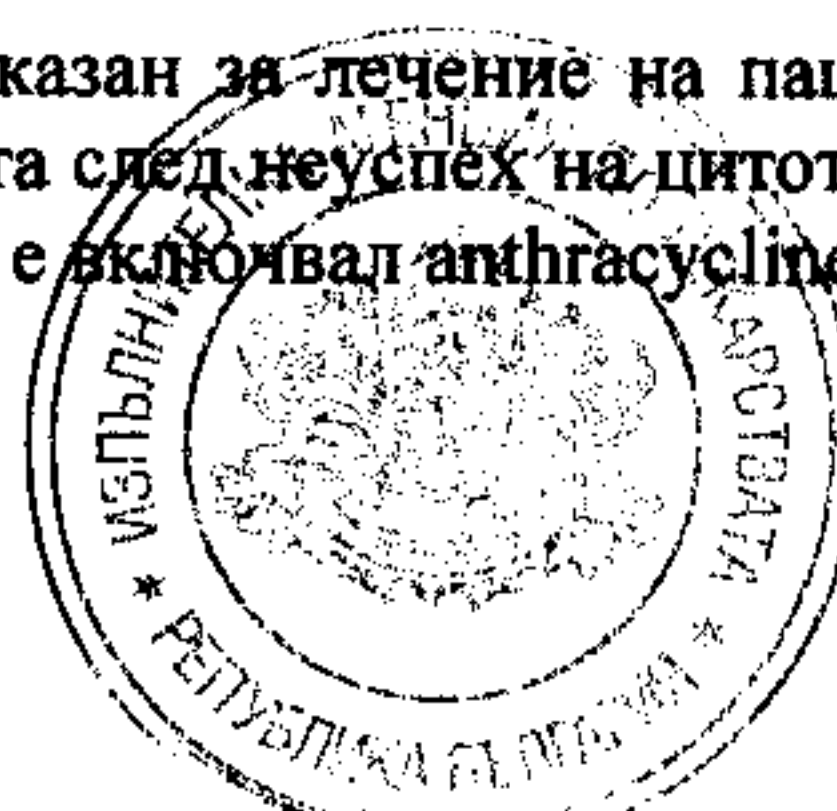
DOCETAX (docetaxel) в комбинация с doxorubicin е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата, които не са били подлагани на цитотоксична терапия по повод на това заболяване.

DOCETAX (docetaxel) като монотерапия е показан 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.

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

Карцином на простатата

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с prednisone или prednisolone е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен 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.

Стомашен аденокарцином

DOCETAX (docetaxel) в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил е показан за лечение на пациенти с метастатичен аденокарцином, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които преди това не са получавали химиотерапия за метастатично заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителна дозировка:

За карцином на гърдата, недребноклетъчен белодробен карцином и стомашен аденокарцином 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.

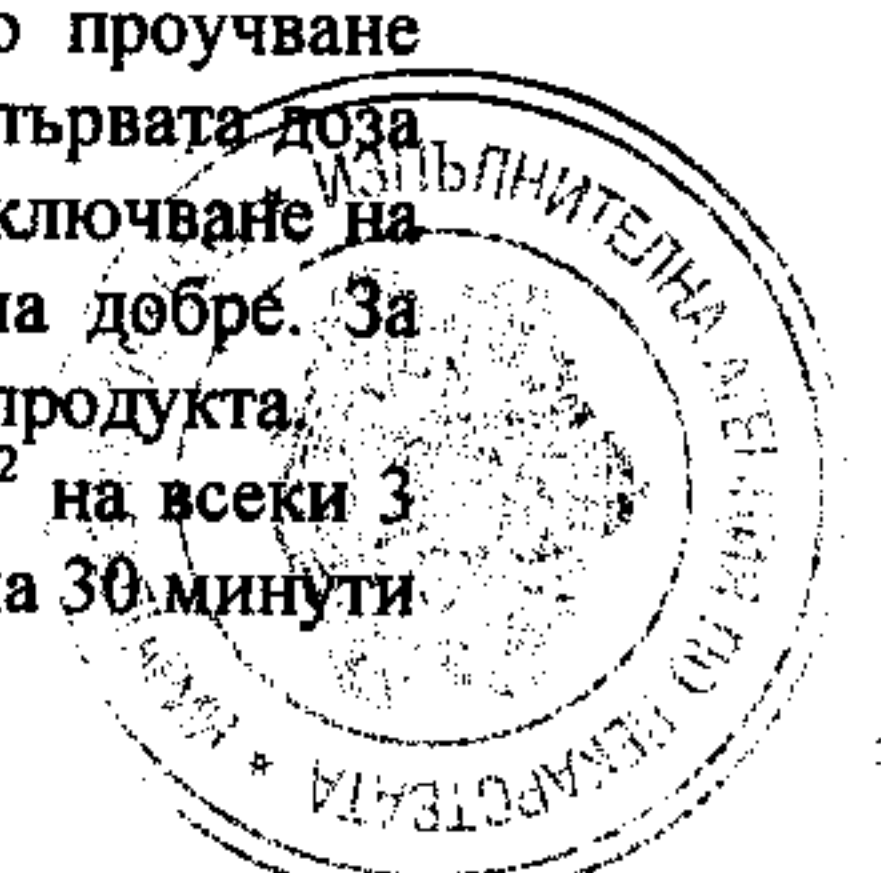
Карцином на гърдата

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 е започвала на следващия ден след първата доза trastuzumab. Следващите дози docetaxel са се прилагали незабавно след приключване на инфузията с trastuzumab, ако предходната доза trastuzumab се е толерирала добре. За дозировката и приложението на trastuzumab, вж. Кратката характеристика на продукта.

В комбинация с capecitabine, препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици заедно с capecitabine 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 saracitabine съобразно телесната повърхност, вж. Кратката характеристика на продукта на saracitabine.

Недребноклетъчен белодробен карцином

При пациенти, които не са подлагани до момента на химиотерапия, препоръчителният дозов режим е docetaxel 75 mg/m² последван незабавно от цисплатина 75 mg/m² в продължение на 30-60 минути. За лечение след неуспех на предходна химиотерапия, основаваща се на платина, препоръчителната доза е 75 mg/m² монотерапия.

Карцином на простатата

Препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m². Prednisone или prednisolone 5 mg перорално 2 пъти дневно се прилага непрекъснато (вж. раздел 5.1).

Стомашен аденокарцином

Препоръчителната доза на docetaxel е 75 mg/m² като 1-часова инфузия, последван от цисплатина 75 mg/m² като 1 до 3-часова инфузия (и двата само в ден 1), последвани от 5-флуороурацил 750 mg/m² дневно, приложен като 24-часова непрекъсната инфузия за 5 дни, която започва след края на инфузията с цисплатина. Лечението се повтаря на всеки три седмици. Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметици и подходяща хидратация за приложението на цисплатина. За снижаване на риска от хематологична токсичност трябва да се използва профилактично G-CSF (виж също Корекции на дозата по време на лечение).

За адаптиране дозите на цисплатина и 5-флуороурацил вижте съответните Кратки характеристики на продукта.

Корекции на дозата по време на терапията:

Общи

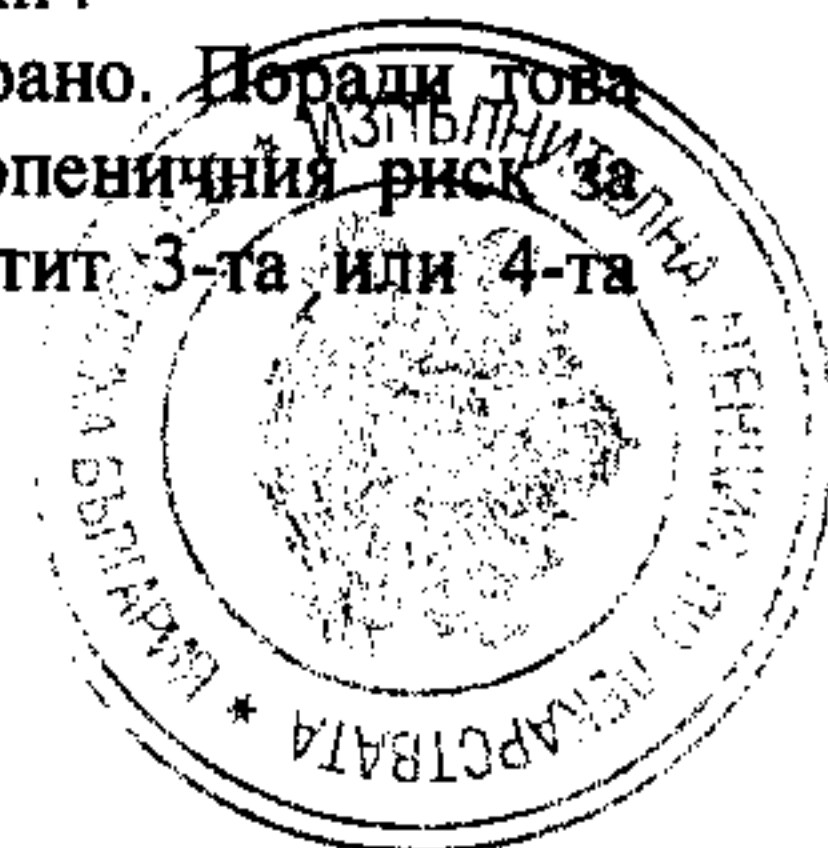
Docetaxel трябва да се прилага, когато броят на неутрофилите е ≥ 1500 клетки/mm³. При пациенти, развили фебрилна неутропения, брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³ в продължение на повече от една седмица, тежки или кумулативни кожни реакции или тежка периферна невропатия по време на терапия с docetaxel, дозата на docetaxel трябва да се намали от 100 mg/m² на 75 mg/m² и/или от 75 на 60 mg/m². Ако пациентът продължи да проявява тези реакции при доза 60 mg/m² 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 е препоръчвало 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/m².

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 stomatitis 3-та или 4-та степен, дозата трябва да се намали до 60 mg/m².

В комбинация с цисплатина



При пациенти с първоначална доза 75 mg/m² docetaxel в комбинация с цисплатина, на които броят на тромбоцитите по време на предишния курс на терапия е най-нисък < 2500 клетки/mm³, 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/m². За корекция дозата на цисплатина виж Кратката характеристика 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^{pa} 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^{pa} степен, или първи епизод на токсичност III^{ta} 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/m².

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.

В комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил

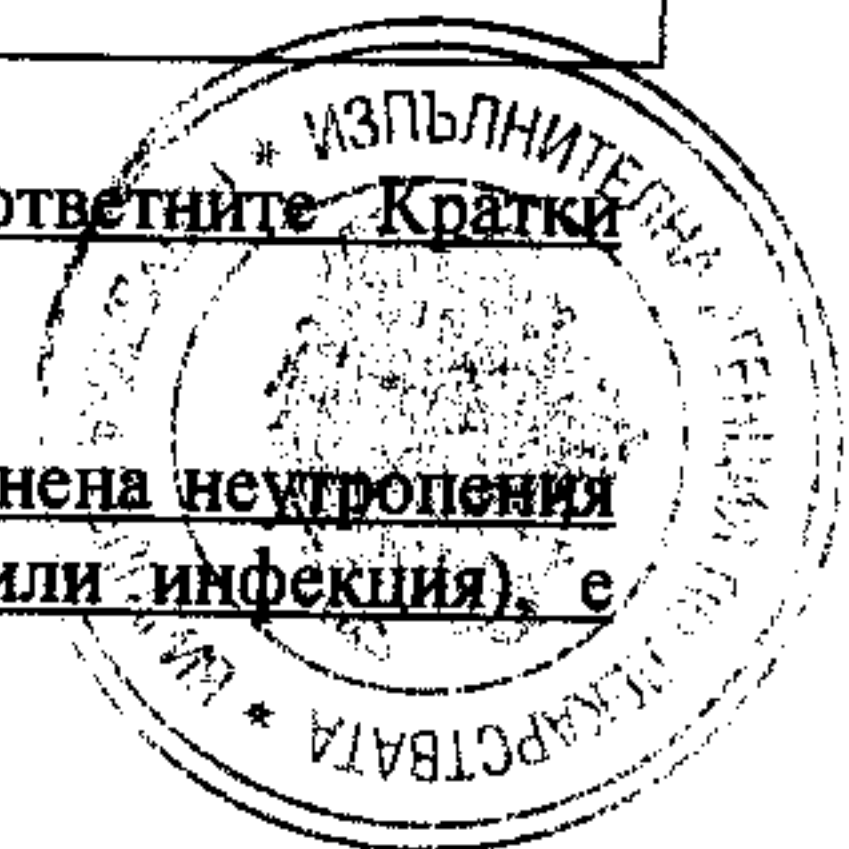
Ако възникне епизод на фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция въпреки приложението на G-CSF, дозата на docetaxel трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m². Ако възникнат последващи епизоди на усложнена неутропения, дозата на docetaxel трябва да бъде намалена от 60 на 45 mg/m². В случай на тромбоцитопения Степен 4 дозата на docetaxel трябва да бъде намалена от 75 на 60 mg/m². Пациентите не трябва да бъдат подлагани на последващи цикли с docetaxel, докато неутрофилите не се възстановят до ниво > 1500 клетки/mm³, а тромбоцитите не се възстановят до ниво > 100000 клетки/mm³. Ако тези токсични реакции персistirат, лечението трябва да бъде преустановено (виж т. 4.4).

Препоръчвано адаптиране на дозата при пациенти, лекувани с docetaxel в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

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

За корекция дозите на цисплатина и 5-флуороурацил, вижте съответните Кратки характеристики на продуктите.

При основните SCCN проучвания пациенти, които са развили усложнена неутропения (включително продължителна неутропения, фебрилна неутропения или инфекция), е



препоръчана употребата на G-CSF за осигуряване на профилактично покритие (напр. 6-15 ден) във всички последващи цикли.

Специални популации:

Пациенти с чернодробни нарушения: Въз основа на фармакокинетичните данни за docetaxel в доза 100 mg/m² 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/m² (вж. разделите "Специални предупреждения и 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/mm³.

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 предпазни мерки при употреба" и "Дозировка и начин на приложение").

Важат също противопоказанията за други медикаменти при комбиниране с docetaxel.

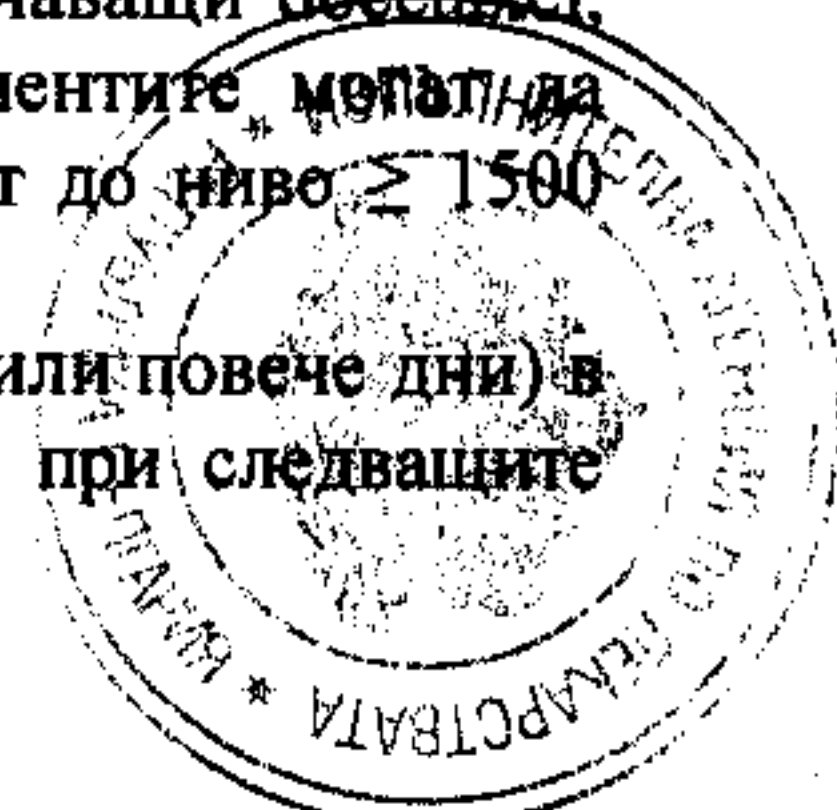
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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/mm³ (вж. раздела "Дозировка и начин на приложение").

В случай на тежка неутропения (< 500 клетки/mm³ 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").

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

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

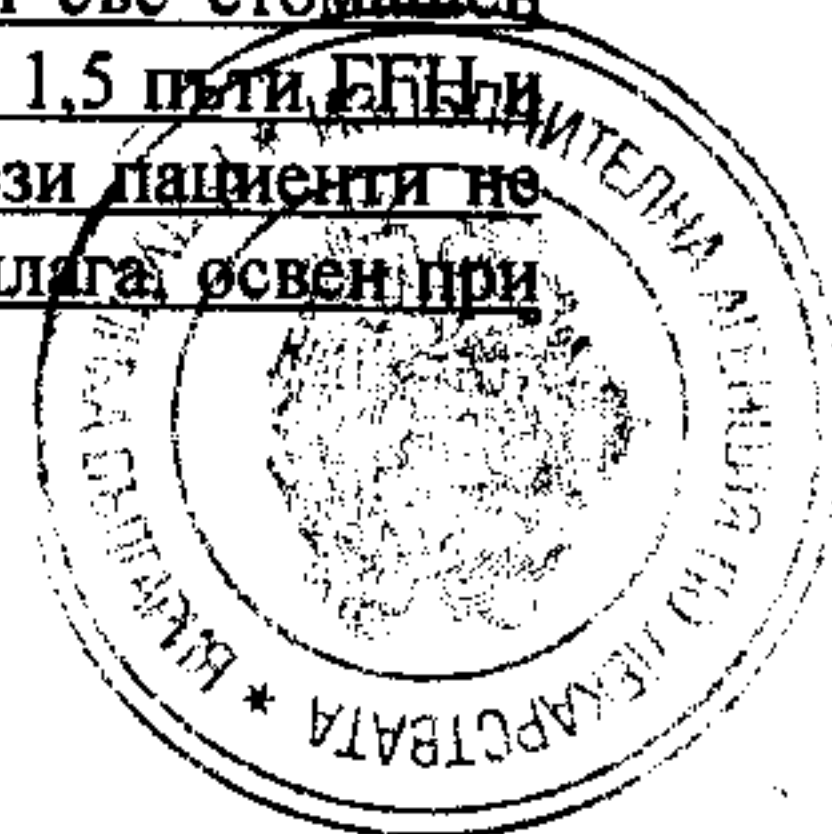
Пациентите с тежка задръжка на течности като например плеврални изливи, перикарден излив и асцит, трябва да бъдат стриктно наблюдавани.

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.

В комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил за лечение на пациенти със стомашен аденокарцином проучванията са изключили пациенти с ALT и/или AST $> 1,5$ пъти ГГН и с алкална фосфатаза $> 2,5$ пъти ГГН и билирубин > 1 път ГГН; при тези пациенти не може да се препоръча редукция на дозата и docetaxel не трябва да се прилага, 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, е била 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, рискът от остра миелоидна левкемия е сравним с риска наблюдаван при други схеми, съдържащи антрациклин/cyclophosphamide.



Пациенти с 4+ лимфни възли

Съотношението полза/риск 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 docetaxel в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide.

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

От 300 пациенти, лекувани с docetaxel в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил при проучване за стомашен рак, 74 са били на възраст 65 или повече години и 4 пациенти са били на възраст 75 или повече години. Честотата на сериозните нежелани събития е била по-висока при пациентите в по-напреднала възраст в сравнение с по-младите пациенти. Следните нежелани събития (всички степени): летаргия, стоматит, неутропенична инфекция, са възникнали с честота $\geq 10\%$ по-висока при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с по-младите пациенти.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални клинични изследвания, проучили медикаментозните взаимодействия на docetaxel.

In vitro изследванията са показали, 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 ($> 95\%$ 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, propafenone, phenytoin, салицилати, sulfamethoxazole и натриев валпроат не са повлияли 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 е бил с около 50% по-висок от стойностите, съобщени преди това за монотерапия с карбоплатината.



Фармакокинетиката на docetaxel в присъствието на prednisone е била 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 е, 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 Ефекти 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 получени при:

1312 и 121 пациенти, които са получавали съответно 100 mg/m^2 и 75 mg/m^2 docetaxel като монотерапия,

258 пациенти, които са получавали docetaxel в комбинация с doxorubicin,

406 пациенти, които са получавали docetaxel в комбинация с цисплатина,

92 пациенти, които са получавали docetaxel в комбинация с trastuzumab,

255 пациенти, които са получавали docetaxel в комбинация с capecitabine,

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

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

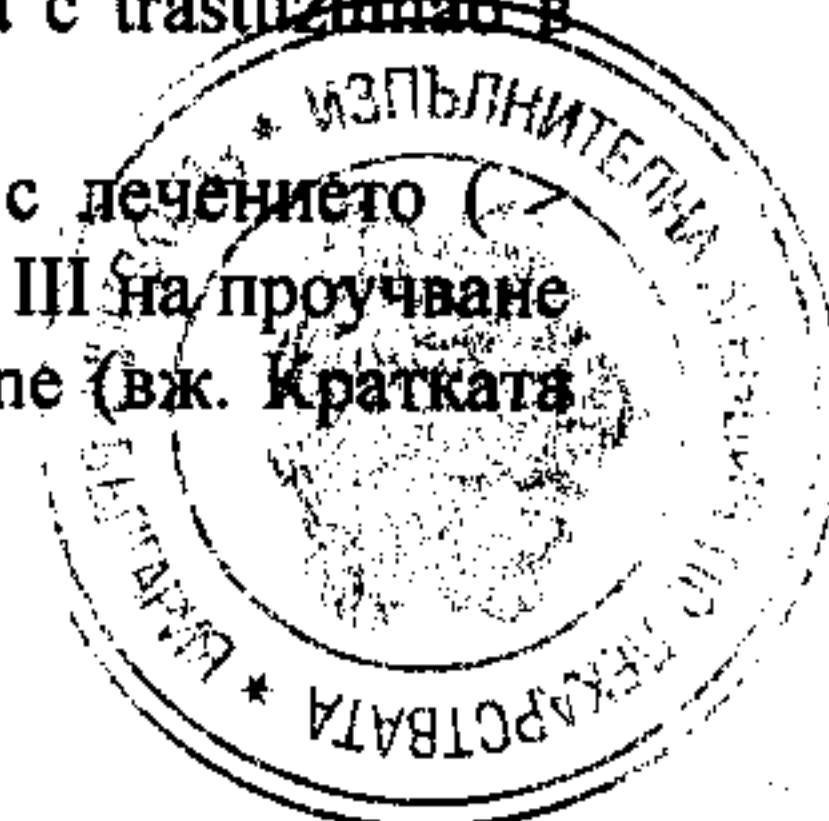
Тези реакции са описани с помощта на Общите Критерии за Токсичност на NCI (степен 3 = Ст3; степен 3-4 = Ст3/4; степен 4 = Ст4) и терминологията на COSTART. Честотите са дефинирани като: много чести ($> 1/10$); чести ($> 1/100$, $< 1/10$); не чести ($> 1/1000$, $< 1/100$); редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

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

Средностатистически денят с най-ниска стойност е $7^{\text{ми}}$, 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 е повишена честота на сериозни НЛР (40% спрямо 31%) НЛР степен 4 (34% спрямо 23%) при комбинацията с trastuzumab в сравнение с монотерапията с docetaxel.

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).



Бенигни и малигни неоплазми (включително кисти и полипи)

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:

Много чести: Неутропения (96,6%; Ст3/4: 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:

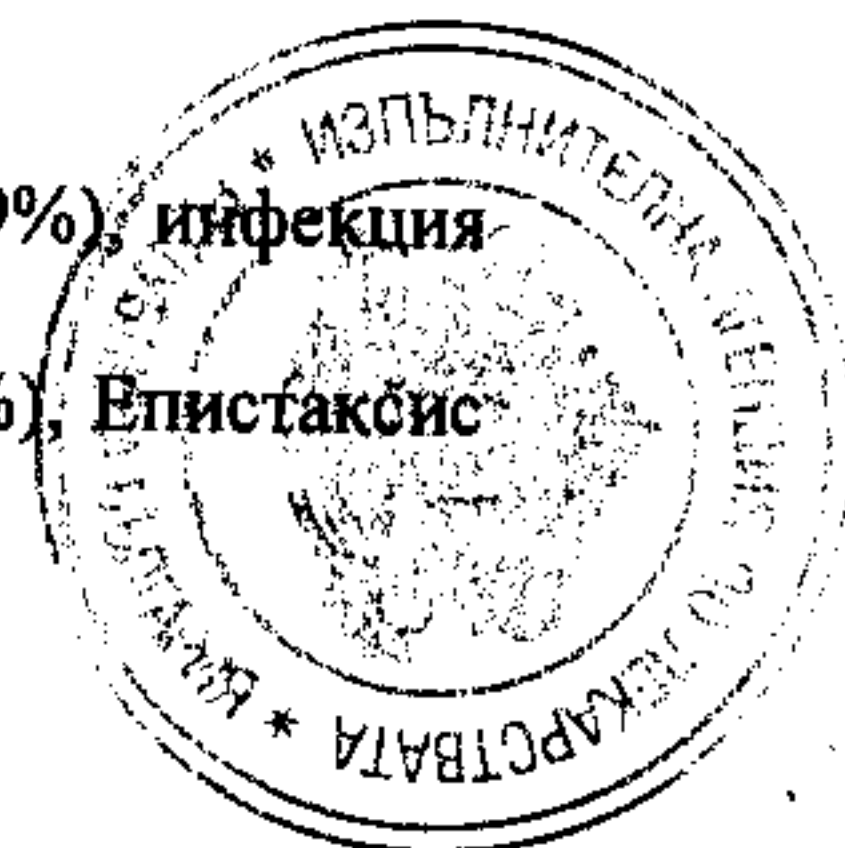
Много чести: Неутропения (Ст3/4: 6,3%), Анемия (Ст3/4: 10%).

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.

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Много чести: Анемия (Ст3/4: 20,9%); Неутропения (Ст3/4: 83,2%); Тромбоцитопения (Ст3/4: 8,8%); Фебрилна неутропения.

Чести: Фебрилна неутропения.

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 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%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил: много чести (Ст3/4: 1,7%).

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%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Много чести: Алопеция (Ст3/4: 4,0%); Обрив със сърбеж.

Чести: Обрив със сърбеж (Ст3/4: 0,7%); Увреждания на ноктите (Ст3/4: 0,7%);

Ексфолиация на кожата (Ст3/4: 0%); Суха кожа; Десквамация.

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 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, 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.

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 са се наблюдавали 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 е била 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:

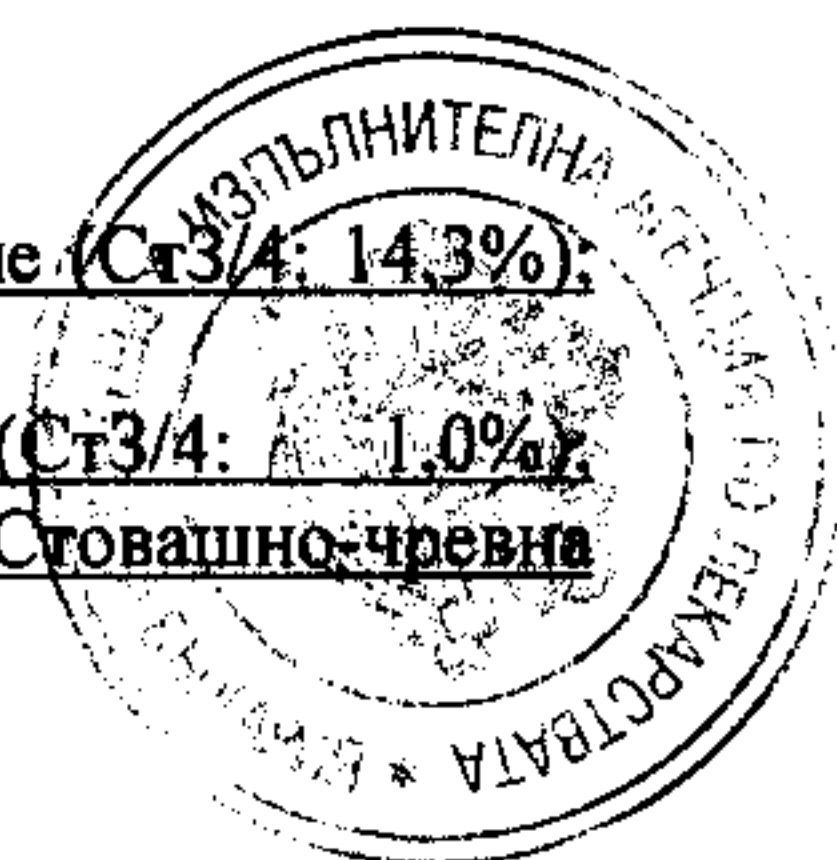
Много чести: Гадене (80,4%; Ст3/4: 5,1%); Стоматит (69,1%; Ст3/4: 7,1%); Повръщане (42,6%; Ст3/4: 4,3%); Диария (30,9%; Ст3/4: 3,2%); Извращения на вкуса (27,4%; Ст3/4: 0,7%); Констипация (22,6%; Ст3/4: 0,4%). Чести: Коремни болки (7,3%; Ст3/4: 0,5%).

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.

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Много чести: Гадене (Ст3/4: 16%); Стоматит (Ст3/4: 23,7%); Повръщане (Ст3/4: 14,3%); Диария (Ст3/4: 19,7%).

Чести: Констипация (Ст3/4: 1,0%); Коремни болки (Ст3/4: 1,0%); Езофагит/дисфагия/болка при преглъщане (Ст3/4: 0,7%); Диспепсия; Стомашно-чревна хеморагия (Ст3/4: 0,6%).



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 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 DOCETAX 100 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 100 mg/m² в комбинация 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:

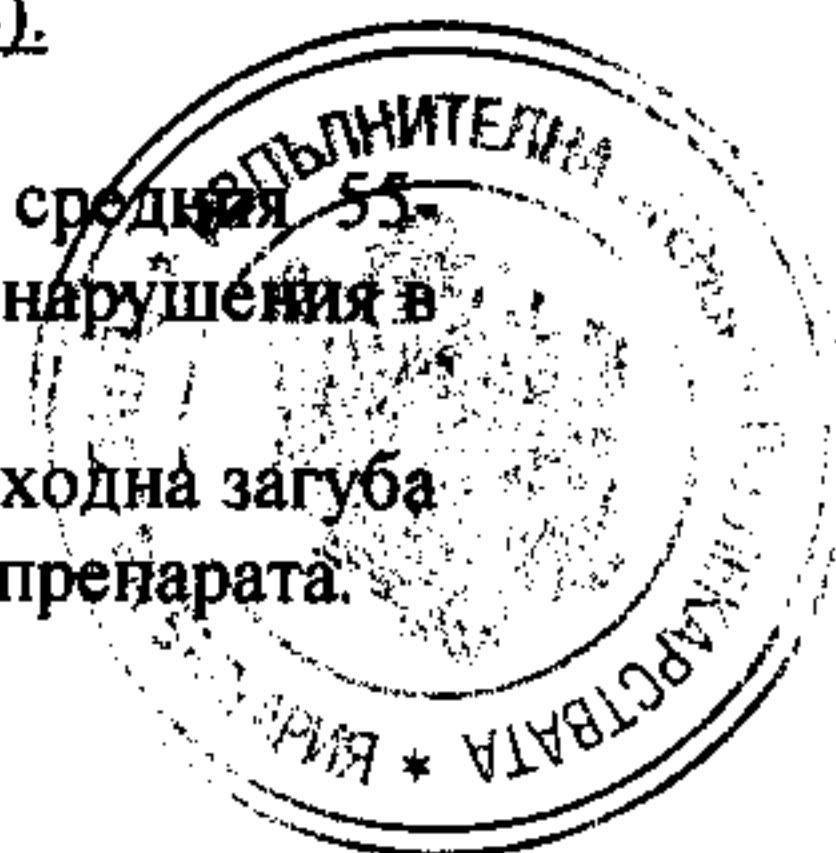
Много чести: Невросензорни (23,8%; СтЗ/4: 0%).
Чести: Невромоторни (2,8%; СтЗ/4: 0%); Неврокортикални (2,8%; СтЗ/4: 0.3%);
Невроцеребрални (1,1%; СтЗ/4: 0,1%). Не чести: Синкоп (0,5%; СтЗ/4: 0%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Много чести: Периферна сензорна невропатия (СтЗ/4: 8,7%); Дисгеузия/паросмия.
Чести: Замайване (СтЗ/4: 2,3%); Периферна моторна невропатия (СтЗ/4: 1,3%).

Невро-сензорни нарушения са продължили 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 е било 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 предходна антрациклинова адювантна терапия, в сравнение с 55% в групата на приложен като монотерапия 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%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Чести: Аритмия (Ст3/4: 1,0%); Миокардна исхемия (Ст3/4: 0,6%).

Съобщава се също за застойна сърдечна недостатъчност (1,6%). 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%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил: много чести: Анорексия (Ст3/4: 11,7%).

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 75 mg/m² в комбинация с capecitabine:

Много чести: Увеличена лакримация (12%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:

Чести: Увеличена лакримация (Ст3/4: 0%); Конюнктивит.

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 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%).

DOCETAX 75 mg/m² в комбинация с цисплатина и 5-флуороурацил:
Чести: Миалгия (Ст3/4: 0,6%).

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения

DOCETAX 100 mg/m² като монотерапия:
Много чести (Диспнея (16,1%; тежка 2,7%).

DOCETAX 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%).

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 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 цисплатина и 5-флуороурацил:
Много чести: Летаргия (Ст3/4: 19,0%); Треска (Ст3/4: 2,3%); Задръжка на течности (тежка/животозастрашаваща: 1%).

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 потискане 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 СВОЙСТВА

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.

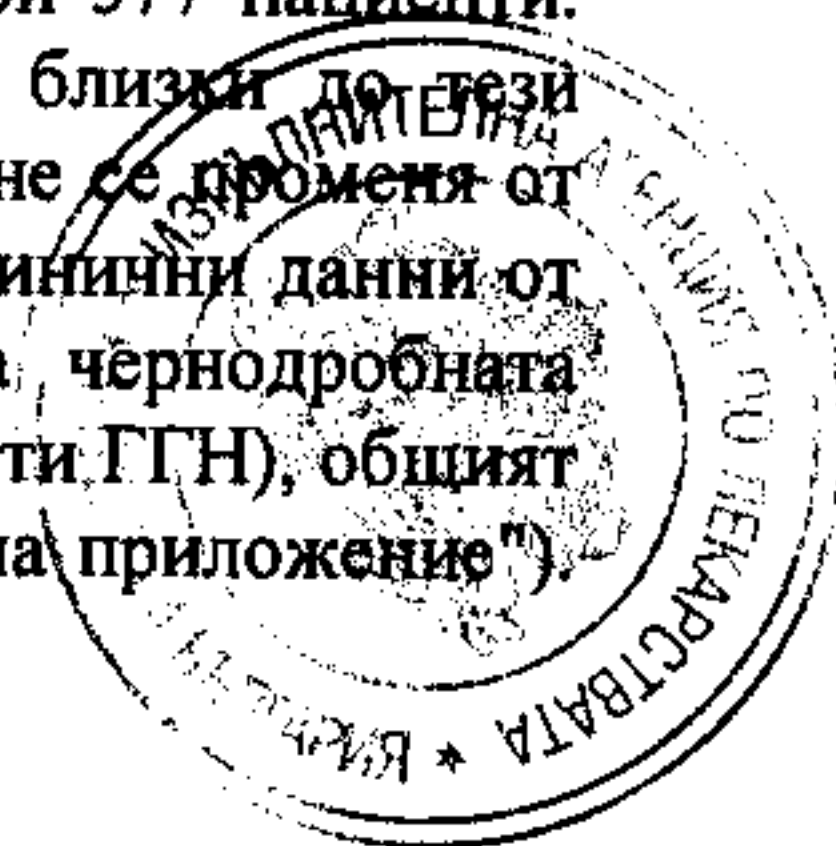
In vitro е открито, че docetaxel е цитотоксичен спрямо различни миши и човешки туморни клетъчни линии и спрямо пряко ексцизирани човешки туморни клетки по време на клоногенни изследвания. Docetaxel достига високи вътреклетъчни концентрации с дълъг период на задържане. Освен това, беше доказано, че docetaxel 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 антигуморна активност спрямо напреднали миши и човешки имплантационни тумори.

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 ГН заедно с алкална фосфатаза > 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.

Проучването от фаза 1 оценяващо ефекта на sarcosine върху фармакокинетиката на docetaxel и обратното показва, че sarcosine не влияе върху фармакокинетиката на docetaxel (C_{max} и AUC) и docetaxel не влияе върху практически действащия метаболит на sarcosine 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на docetaxel не е изследван.

Доказано беше, че docetaxel е мутагенен при *in vitro* моноклеарен 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 концентрат за инфузия: polysorbate, anhydrous citric acid
Разтворител: alcohol 95%, water for injection

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

DOCETAX концентрат за инфузия – 2 години.

Разтворител – 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 до 8°C.

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

6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите трябва да се съхраняват при температура 2-8°C, на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

Всяка опаковка се състои от един флакон с DOCETAX концентрат за инфузионен разтвор и един флакон с разтворител.

Флаconi с DOCETAX концентрат за инфузионен разтвор:



Флаконите DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml и DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml са съответно от 5 и 15 ml, от прозрачно стъкло тип flint (оптично), с гумена запушалка и алуминиева отхлупваща се капачка. Флаконите DOCETAX съдържат разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 и лимонена киселина в концентрация 40 mg/ml.

Флаконът DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml съдържа 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 25,177 mg/0,59 ml). Флаконът DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml съдържа 40 mg/ml разтвор на доцетаксел в полисорбат 80 (обем на напълване 100.71 mg/2,36 ml). Тези обеми са установени по време на разработването на DOCETAX, за да се компенсира загубата на течност при приготвянето на разтвора поради разпенване, адхезия към стените на флакона и т. нар. мъртъв обем. Това препълване гарантира, че след разреждането на концентрата DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml с разтворителя остава обем от 2 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, т.е. 20 mg на флакон, а за DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml остава обем от 8 ml, съдържащ 10 mg/ml доцетаксел, т.е. 80 mg на флакон, което е в съответствие с количествата указани върху етикетите.

Флаconi с разтворител

Флаконите с разтворител за DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml са от 5 ml, а за DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml от 15 ml, от прозрачно стъкло тип flint (оптично), с гумена запушалка и алуминиева отхлупваща се капачка.

Разтворителят за DOCETAX е 13% w/w разтвор на етанол във вода за инжекции.

Всеки флакон с разтворител за DOCETAX 40 mg/ml – 0,5 ml съдържа 1,5 ml разтвор.

Всеки флакон с разтворител за DOCETAX 40 mg/ml – 2 ml съдържа 6 ml разтвор. Тези обеми са установени на базата обема на напълване на съответните флакони DOCETAX. Прибавянето на цялото количество разтворител към DOCETAX осигурява концентрация 10 mg/ml доцетаксел.

6.6 Специални предпазни мерки при 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

a) 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 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 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 (UK) Limited
The Old Post House, Heath Road, Weybridge KT13 8TS
United Kingdom

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

DOCETAX 20 mg – 20060020/20.01.2006
DOCETAX 80 mg – 20060021/20.01.2006

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

DOCETAX 20 mg – П-12207/20.01.2006
DOCETAX 80 mg – П-12208/20.01.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2008 г.

