

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАКСОТЕР®
(TAXOTERE®)

Склад:

діюча речовина: доцетаксел;

1 мл концентрату містить доцетакселу тригідрату у перерахуванні на доцетаксел безводний 20 мг;

допоміжні речовини: полісорбат 80, етанол безводний.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від блідо-жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код ATX L01C D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доцетаксел – антинеопластичний препарат, механізм дії якого базується на сприянні об'єднанню тубуліну у стабільні мікротрубочки та інгібуванні їхнього розпаду, що веде до значного зниження рівня вільного тубуліну. Зв'язування доцетакселу з мікротрубочками не змінює кількість протофіламентів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що доцетаксел порушує мікротубулярну мережу, яка відіграє важливу роль у реалізації життєвих функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі.

Клоногенний аналіз *in vitro* показав цитотоксичність доцетакселу щодо різних ліній пухлинних клітин мишей і людини, а також до клітин щойно видалених пухлин людини. Доцетаксел досягає значних концентрацій у міжклітинній рідині і забезпечує високу тривалість життя клітин. Крім того, доцетаксел виявляє активність щодо деяких (хоча і не всіх) клітинних ліній, у яких відбувається надекспресія р-глікопротеїну, що кодується геном медикаментозної полірезистентності. У дослідженнях *in vivo* виявилось, що дія доцетакселу не залежить від режиму застосування та проявляється в експериментах широким спектром протипухлинної активності щодо поширених пухлин: як експериментальних пухлин мишей, так і прищеплених людських пухлин.

Клінічна ефективність та безпеність.

Рак молочної залози.

Таксотер® у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом: ад'ювантна терапія.

Пацієнти з операбельним раком молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли (дослідження TAx 316). Дані, отримані в багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні, свідчать про доцільність застосування доцетакселу для ад'ювантної терапії пацієнток віком від 18 до 70 років з операбельним раком молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли та індексом Карновського (KPS) $\geq$ 80 %. Після стратифікації відповідно до кількості уражених лімфовузлів (1-3, 4) 1491 пацієнтку було рандомізовано у дві групи: для отримання 75 мг/м² доцетакселу через 1 годину після введення 50 мг/м² доксорубіцину та 500 мг/м² циклофосфаміду (група TAC) або для отримання 50 мг/м² доксорубіцину з подальшим введенням 500 мг/м² фторурацилу та 500 мг/м² циклофосфаміду (група FAC). Обидві схеми лікування застосовували кожні 3 тижні, всього проводили 6 таких циклів. Доцетаксел вводився у вигляді 1-годинної інфузії, а всі інші лікарські засоби – внутрішньовенно болюсно у 1-й день циклу лікування. Пацієнткам, у яких розвивалася ускладнена нейтропенія (фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія чи інфекція), призначали гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) для вторинної профілактики. Пацієнтки у групі TAC отримували антибіотикопрофілактику ципрофлоксацином (500 мг перорально двічі на добу упродовж 10 днів, починаючи з 5-го дня кожного циклу лікування) або аналогічним препаратом. В обох групах після останнього циклу хіміотерапії пацієнтки, пухлини яких експресували рецептори естрогену та/або прогестерону, отримували тамоксифен у дозі 20 мг один раз на добу протягом періоду тривалістю до 5 років. Ад'ювантна променева терапія застосовувалася відповідно до рекомендацій, чинних для закладів, які брали участь у дослідженні, і була призначена 69 % пацієнток у групі TAC і 72 % пацієнток у групі FAC.

Було проведено два проміжні аналізи та один остаточний аналіз. Перший проміжний аналіз було заплановано провести через 3 роки після дати, на яку у дослідження було включено половину необхідної кількості учасників. Другий проміжний аналіз проведено після реєстрації загалом 400 подій безрецидивної виживаності (БРВ), що обумовило медіану тривалості спостереження 55 місяців. Остаточний аналіз було проведено, коли усі пацієнти виконали свої візити через 10 років подальшого спостереження (за винятком тих із них, у кого до цього було зареєстровано подію БРВ або хто був втрачений для подальшого спостереження). Первинною кінцевою точкою ефективності була безрецидивна виживаність (БРВ), вторинною кінцевою точкою ефективності – загальна виживаність (ЗВ).

Остаточний аналіз було проведено з медіаною тривалості подальшого спостереження 96 місяців. За результатами цього аналізу показано, що безрецидивна виживаність у групі TAC була статистично значущо тривалішою, ніж у групі FAC. Частота виникнення рецидивів протягом 10 років у пацієнток групи TAC була нижчою, ніж у пацієнток групи FAC (відповідно 39 % порівняно з 45 %), тобто абсолютне зниження ризику становило 6 % (p 0,0043). Загальна виживаність протягом 10 років у групі TAC також була статистично значущо вищою, ніж у групі FAC (відповідно 76 % порівняно з 69 %), тобто абсолютне зниження ризику смерті становило 7 % (p = 0,002). Оскільки переваги, які спостерігалися у пацієнтів з метастазами у 4 і більше лімфатичних вузли, не були статистично значущими для БРВ та ЗВ, у остаточному аналізі не було повною мірою продемонстровано позитивне співвідношення «користь/ризик» схеми терапії TAC у пацієнтів з метастазами у 4 і більше лімфатичних вузли.

Загалом результати дослідження продемонстрували позитивне співвідношення «користь/ризик» для схеми терапії ТАС у порівнянні зі схемою терапії FАC.

Було проведено аналіз кожної з підгруп пацієток, які отримували лікування за схемою ТАС, відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Результати аналізу за підгрупами відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів у пацієток з операбельним раком молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли, які отримували лікування за схемою ТАС (дослідження ТАС 316)

Підгрупа пацієнтів	Кількість пацієнтів	Безрецидивна виживаність			Загальна виживаність		
		Відношен-ня ризиків*	95 % ДІ	p	Відношення ризиків*	95 % ДІ	p
Кількість лімфатичних вузлів, уражених метастазами							
Всього	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Відношення ризиків менше 1 вказує на те, що застосування схеми терапії ТАС було асоційоване з більшою тривалістю безрецидивної виживаності та загальної виживаності, ніж застосування схеми терапії FАC.

Пацієнти з операбельним раком молочної залози без метастазів у лімфатичні вузли, які підлягають хіміотерапії (дослідження GEICAM 9805). Дані, отримані у багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні, підтверджують доцільність застосування лікарського засобу Таксотер® для ад'ювантної терапії пацієток з операбельним раком молочної залози без метастазів у лімфатичні вузли, яким можна застосовувати хіміотерапію. 1060 пацієток рандомізували у дві групи: для отримання 75 мг/м² лікарського засобу Таксотер® через 1 годину після введення 50 мг/м² доксорубіцину і 500 мг/м² циклофосфаміду (група ТАС, 539 пацієток) або для отримання 50 мг/м² доксорубіцину з подальшим введенням 500 мг/м² фторурацилу і 500 мг/м² циклофосфаміду (група FАC, 521 пацієтка) як ад'ювантної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози без метастазів у лімфатичні вузли з високим ризиком рецидиву відповідно до критеріїв Консенсусної конференції у Санкт-Галлені 1998 року (розмір пухлини > 2 см та/або відсутність рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PR), та/або високий ступінь ядерного поліморфізму / гістологічного диференціювання (2-3 ступінь), та/або вік до 35 років). Обидві схеми лікування застосовували кожні 3 тижні, всього проводили 6 таких циклів. Таксотер® застосовували у вигляді 1-годинної інфузії, а всі інші лікарські засоби вводили внутрішньовенно у 1-й день лікування кожні 3 тижні. Після рандомізації 230 пацієток у групі ТАС зробили обов'язковим проведення первинної профілактики за допомогою Г-КСФ. Частота виникнення нейтропенії IV ступеня, фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції була нижчою у пацієток, які отримували первинну профілактику за допомогою Г-КСФ (див. розділ «Побічні реакції»). В обох групах після останнього циклу хіміотерапії пацієнтки, пухлини яких експресували рецептори естрогену (ER) та/або прогестерону (PgR), отримували тамоксифен у дозі 20 мг один раз на добу протягом періоду тривалістю до 5 років. Відповідно до рекомендацій, чинних для закладів, які брали участь у дослідженні, ад'ювантну променеву терапію застосовували 57,3 % пацієток у групі ТАС і 51,2 % пацієток у групі FАC.

Було виконано один первинний аналіз і один аналіз на основі оновлених даних. Первинний аналіз виконувався тоді, коли у всіх пацієнток тривалість подальшого спостереження перевищувала 5 років (медіана тривалості подальшого спостереження становила 77 місяців). Аналіз на основі оновлених даних був проведений, коли усі пацієнтки виконали свої візити по закінченню 10 років подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) (за винятком тих із них, у кого до цього було зареєстровано подію БРВ або хто був втрачений для подальшого спостереження). Первинною кінцевою точкою ефективності була безрецидивна виживаність (БРВ), вторинною кінцевою точкою ефективності – загальна виживаність (ЗВ).

За результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 77 місяців, було показано, що безрецидивна виживаність у групі ТАС була статистично значущо тривалішою, ніж у групі FAS. У пацієнток групи ТАС ризик виникнення рецидивів знизився на 32 % порівняно з пацієнтками групи FAS (відношення ризиків 0,68, 95 % ДІ: 0,49–0,93,

$p = 0,01$). За результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 10 років і 5 місяців, у пацієнток групи ТАС ризик виникнення рецидивів знизився на 16,5 % порівняно з пацієнтками групи FAS (відношення ризиків 0,84, 95 % ДІ: 0,65–1,08, $p = 0,1646$). Дані щодо БРВ не були статистично значущими, проте також продемонстрували позитивну тенденцію на користь групи ТАС.

За результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 77 місяців, загальна виживаність (ЗВ) у групі ТАС також була тривалішою і у пацієнток групи ТАС спостерігалось зниження ризику смерті на 24 % порівняно з пацієнтками групи FAS (відношення ризиків 0,76 %, 95 % ДІ: 0,46–1,26, $p = 0,29$). Однак різниця ЗВ не була значущо відмінною між цими двома групами пацієнток.

За результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 10 років і 5 місяців, у пацієнток групи ТАС ризик смерті знизився на 9 % порівняно з пацієнтками групи FAS (відношення ризиків 0,91, 95 % ДІ: 0,63–1,32).

Після 8 років подальшого спостереження рівень виживаності становив 93,7 % в групі ТАС і 91,4 % в групі FAS, а після 10 років подальшого спостереження — 91,3 % в групі ТАС і 89 % в групі FAS.

Позитивне співвідношення «користь/ризик» на користь групи ТАС у порівнянні з групою FAS залишилося незмінним.

У рамках первинного аналізу (за результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 77 місяців) було досліджено окремі підгрупи пацієнток, які отримували схему ТАС, відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Результати аналізу за підгрупами відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів у пацієнток з раком молочної залози без метастазів у лімфатичні вузли, які отримували лікування за схемою ТАС (аналіз даних усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію; Intent-to-Treat) (дослідження GEICAM 9805)

Підгрупа пацієнтів	Кількість пацієнтів у групі ТАС	Безрецидивна виживаність	
		Відношення ризиків*	95 % ДІ

Всього	539	0,68	0,49-0,93
Вікова категорія 1			
< 50 років	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 років	279	0,67	0,43-1,05
Вікова категорія 2			
< 35 років	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 років	497	0,73	0,52-1,01
Статус експресування гормональних рецепторів			
Негативний	195	0,7	0,45-1,1
Позитивний	344	0,62	0,4-0,97
Розмір пухлини			
≤ 2 см	285	0,69	0,43-1,1
> 2 см	254	0,68	0,45-1,04
Ступінь гістологічного диференціювання			
Ступінь 1 (в тому числі невідомий ступінь)	64	0,79	0,24-2,6
Ступінь 2	216	0,77	0,46-1,3
Ступінь 3	259	0,59	0,39-0,9
Менопаузальний статус			
Пременопауза	285	0,64	0,40-1
Постменопауза	254	0,72	0,47-1,12

*Відношення ризиків (ТАС/ФАС) менше 1 вказує на те, що застосування схеми терапії ТАС було асоційоване з більшою тривалістю безрецидивної виживаності, ніж застосування схеми терапії ФАС.

Було проведено пошукові аналізи для різних підгруп з оцінкою безрецидивної виживаності у пацієнтів, які відповідають критеріям Консенсусної конференції у Санкт-Галлені 2009 року щодо хіміотерапії (популяція ITT); результати цих аналізів наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати пошукових аналізів для різних підгруп з оцінкою безрецидивної виживаності у пацієнтів, які відповідають критеріям Консенсусної конференції у Санкт-Галлені 2009 року щодо хіміотерапії (аналіз даних усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію; Intent-to-Treat) (дослідження GEICAM 9805)

Підгрупи	ТАС (n = 539)	ФАС (n = 521)	Відношення ризиків (ТАС/ФАС) (95 % ДІ)	р-значення
Відповідність відносному показанню для проведення хіміотерапії ^a				
Ні	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Так	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

ТАС – доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід; FАС – 5-фторурацил, доксорубіцин і циклофосфамід; ДІ – довірчий інтервал; ER – естрогенові рецептори; PR – прогестеронові рецептори.

^aВідсутність рецепторів ER/PR або ступінь 3, або розмір пухлини > 5 см.

Розрахункове відношення ризиків визначали з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, використовуючи групи лікування як норма.

Таксотер® як монотерапія.

Було проведено два рандомізовані порівняльні дослідження III фази, у яких взяли участь пацієнтки з метастатичним раком молочної залози – 326 пацієток, у яких виявилася неефективною терапія алкілюючими препаратами, і 392 пацієнтки, у яких виявилася неефективною терапія антрациклінами, – які отримували доцетаксел у рекомендованій дозі та за рекомендованою схемою застосування, тобто по 100 мг/м² кожні 3 тижні.

У пацієток, у яких виявилася неефективною терапія алкілюючими препаратами, доцетаксел порівнювався з доксорубіцином (75 мг/м² кожні 3 тижні). Не впливаючи на загальну виживаність (тривалість якої становила 15 місяців у групі застосування доцетакселу порівняно з 14 місяцями у групі застосування доксорубіцину, $p = 0,38$) чи на час до прогресування захворювання (27 тижнів у групі застосування доцетакселу порівняно з 23 тижнями у групі застосування доксорубіцину, $p = 0,54$), доцетаксел підвищував частоту відповіді на терапію (52 % порівняно з 37 %, $p = 0,01$) і скорочував час до настання відповіді на терапію (12 тижнів порівняно з 23 тижнями, $p = 0,007$). У 3 пацієток (2 %), що приймали доцетаксел, препарат було відмінено через затримку рідини в організмі, а у 15 пацієток (9 %), що приймали доксорубіцин, лікарський засіб відмінили через кардіотоксичність (спостерігалось 3 випадки застійної серцевої недостатності з летальним наслідком).

У пацієток, у яких виявилася неефективною терапія антрациклінами, доцетаксел порівнювався з комбінацією мітоміцину С та вінбластину (12 мг/м² кожні 6 тижнів і 6 мг/м² кожні 3 тижні). Доцетаксел підвищував частоту відповіді на терапію (33 % порівняно з 12 %, $p < 0,0001$), подовжував час до прогресування захворювання (19 тижнів порівняно з 11 тижнями, $p = 0,0004$) і подовжував загальну виживаність (11 місяців порівняно з 9 місяцями, $p = 0,01$).

Під час цих двох досліджень III фази профіль безпечності доцетакселу узгоджувався з таким за результатами досліджень II фази (див. розділ «Побічні реакції»).

Було проведено відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази для порівняння монотерапії доцетакселом і паклітакселом у лікуванні пацієток з пізніми стадіями раку молочної залози, попередня терапія яких включала антрациклін. Всього у дослідженні взяли участь 449 пацієток, які були рандомізовані у дві групи: для отримання монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м² у вигляді 1-годинної інфузії або для отримання монотерапії паклітакселом у дозі 175 мг/м² у вигляді 3-годинної інфузії. Обидві схеми терапії застосовували кожні 3 тижні.

Не впливаючи на первинну кінцеву точку, тобто на загальну частоту відповіді на терапію

(32 % порівняно з 25 %, $p = 0,10$), доцетаксел подовжував медіану часу до прогресування захворювання (24,6 тижня порівняно з 15,6 тижня; $p < 0,01$) і медіану виживаності (15,3 місяця порівняно з 12,7 місяця; $p = 0,03$).

У групі монотерапії доцетакселом спостерігалось більше небажаних явищ III/IV ступеня (55,4 %) у порівнянні з групою лікування паклітакселом (23,0 %).

Таксотер® у комбінації з доксорубіцином.

Було проведено одне масштабне рандомізоване дослідження III фази за участю 429 пацієнтів з метастатичним раком, які раніше не отримували протипухлинної терапії; у цьому дослідженні пацієнти отримували або доксорубіцин (50 мг/м²) у комбінації з доцетакселом (75 мг/м²) (група АТ), або доксорубіцин (60 мг/м²) у комбінації з циклофосфамідом (600 мг/м²) (група АС). Обидві схеми терапії застосовували у 1-й день циклу кожні 3 тижні.

· Час до прогресування захворювання (ЧДП) у групі АТ був статистично значущо тривалішим, ніж у групі АС, $p = 0,0138$. Медіана ЧДП становила 37,3 тижня (95 % ДІ: 33,4–42,1) у групі АТ і 31,9 тижня (95 % ДІ: 27,4–36,0) у групі АС.

· Загальна частота відповіді на терапію (ЗЧВ) у групі АТ була статистично значущо вищою, ніж у групі АС, $p = 0,009$. ЗЧВ становила 59,3 % (95 % ДІ: 52,8–65,9) у групі АТ у порівнянні з 46,5 % (95 % ДІ: 39,8–53,2) у групі АС.

У цьому дослідженні у групі АТ частіше, ніж у групі АС, виникали випадки тяжкої нейтропенії (90 % порівняно з 68,6 %), фебрильної нейтропенії (33,3 % порівняно з 10 %), інфекції (8 % порівняно з 2,4 %), діареї (7,5 % порівняно з 1,4 %), астенії (8,5 % порівняно з 2,4 %) і болю (2,8 % порівняно з 0 %). З іншого боку, у групі АС у порівнянні з групою АТ спостерігали більш високу частоту випадків тяжкої анемії (15,8 % порівняно з 8,5 %) і більш високу частоту тяжких кардіотоксичних реакцій: застійної серцевої недостатності (3,8 % порівняно з 2,8 %), абсолютного зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) до ³ 20 % (13,1 % порівняно з 6,1 %), абсолютного зниження ФВЛШ до ³ 30 % (6,2 % порівняно з 1,1 %). Смерть через токсичні реакції на лікарський засіб трапилася у 1 пацієнта у групі АТ (через застійну серцеву недостатність) та у 4 пацієнтів у групі АС (у 1 – через септичний шок, у 3 – через застійну серцеву недостатність).

Рівень якості життя, визначений за допомогою опитувальника Європейської організації з дослідження і лікування раку (EORTC), був подібним в обох групах і залишався стабільним як під час періоду лікування, так і впродовж подальшого спостереження.

Таксотер® у комбінації з трастузумабом.

Доцетаксел у комбінації з трастузумабом вивчався при лікуванні пацієнок з метастатичним раком молочної залози, пухлини яких характеризувалися надекспресією HER2 і які раніше не отримували хіміотерапії з приводу метастатичної пухлини. У дослідженні взяли участь 186 пацієнок, які були рандомізовані у дві групи: для отримання доцетакселу (100 мг/м²) у комбінації з трастузумабом або без трастузумабу; при цьому 60 % пацієнок попередньо отримували ад'ювантну хіміотерапію антрациклінами. Доцетаксел у комбінації з трастузумабом виявився ефективним незалежно від того, чи застосовувалася попередньо ад'ювантна терапія антрациклінами. Основним методом визначення експресії HER2 у цьому базовому дослідженні був імуногістохімічний метод (ІГХ). У невеликій частини пацієнок для цього застосовували метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH). У цьому дослідженні у 87 % пацієнок була виявлена надекспресія HER2 на рівні ІГХ 3, а 95 % пацієнок, які взяли участь у дослідженні, мали надекспресію HER2 на рівні ІГХ 3 та/або позитивні результати FISH. Дані щодо ефективності підсумовано у таблиці 4.

Таблиця 4

Результати оцінки ефективності лікування метастатичного раку молочної залози доцетакселом у комбінації з трастузумабом або без трастузумабу

Параметр	Доцетаксел плюс трастузумаб ¹ n = 92	Доцетаксел ¹ n = 94
Частота відповіді на лікування (95 % ДІ)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Медіана тривалості відповіді на лікування (місяці) (95 % ДІ)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Медіана ЧДП (місяці) (95 % ДІ)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Медіана виживаності (місяці) (95 % ДІ)	30,5 ² (26,8-НО)	22,1 ² (17,6-28,9)

ЧДП – час до прогресування захворювання; НО – показник неможливо оцінити або його ще не досягнуто.

¹Повна популяція для аналізу (популяція Intent-to-Treat).

²Розрахована медіана виживаності.

Таксотер® у комбінації з капецитабіном.

Дані, отримані в одному багатоцентровому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні III фази, свідчать про доцільність використання доцетакселу в комбінації з капецитабіном для лікування пацієток з місцевопрогресуючим чи метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної хіміотерапії, яка включала антрациклін. У цьому дослідженні 255 пацієток були рандомізовані для отримання або доцетакселу (75 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні), або капецитабіну (1250 мг/м² двічі на добу упродовж 2 тижнів з подальшою 1-тижневою перервою). 256 пацієток були рандомізовані у групу отримання доцетакселу як монотерапії (100 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Виживаність пацієток була вищою у групі отримання доцетакселу у комбінації з капецитабіном (p = 0,0126). Медіана виживаності становила 442 дні (доцетаксел капецитабін) порівняно з 352 днями (монотерапія доцетакселом). Загальна частота об'єктивної відповіді на терапію у всій популяції рандомізованих пацієток (за оцінкою дослідника) становила 41,6 % (доцетаксел капецитабін) порівняно з 29,7 % (монотерапія доцетакселом); p = 0,0058. Час до прогресування захворювання був тривалішим у групі отримання доцетакселу у комбінації з капецитабіном (p < 0,0001). Медіана часу до прогресування захворювання становила 186 днів (доцетаксел капецитабін) порівняно з 128 днями (монотерапія доцетакселом).

Недрібноклітинний рак легень.

Пацієнти, які раніше отримували хіміотерапію з променевою терапією або без неї.

У дослідженні III фази за участю пацієнтів, які раніше отримували лікування з приводу свого

захворювання, показники часу до прогресування захворювання (12,3 тижня порівняно з 7 тижнями) та загальної виживаності у пацієнтів, які приймали доцетаксел у дозі 75 мг/м², були статистично значущо вищими, ніж у пацієнтів, які отримували найкращу симптоматичну терапію (НСТ). Рівень виживаності протягом 1 року у групі пацієнтів, які отримували доцетаксел (40%), теж був статистично значущо вищим, ніж у групі пацієнтів, які отримували НСТ (16%).

Порівняно із пацієнтами у групі отримання НСТ, пацієнти, що отримували доцетаксел (75 мг/м²), приймали менше наркотичних анальгетиків ($p < 0,01$), ненаркотичних анальгетиків ($p < 0,01$), інших лікарських засобів, що застосовувалися у зв'язку із цим захворюванням ($p = 0,06$), і променевої терапії ($p < 0,01$).

Загальна частота відповіді на терапію у пацієнтів, які підлягали оцінці, становила 6,8 %, а медіана тривалості відповіді на терапію становила 26,1 тижня.

Таксотер® у комбінації з препаратами платини у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапії.

У дослідженні III фази 1218 пацієнтів з нерезектабельним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) IIIБ або IV стадії та індексом KPS 70 % або вищим, які раніше не отримували хіміотерапії з приводу цього захворювання, були рандомізовані у три групи: для отримання кожні 3 тижні доцетакселу (Т) 75 мг/м² у вигляді 1-годинної інфузії, одразу ж після якої вводили цисплатин (Cis) 75 мг/м² протягом 30–60 хвилин (схема лікування TCis); або для отримання кожні 3 тижні доцетакселу 75 мг/м² у вигляді 1-годинної інфузії у комбінації з карбоплатином (AUC = 6 мг/мл × хв) протягом 30–60 хвилин; або для отримання вінорелбіну (V) 25 мг/м² протягом 6–10 хвилин у 1-й, 8-й, 15-й і 22-й дні лікування з подальшим введенням цисплатину 100 мг/м² у 1-й день кожного циклу лікування, які повторювалися кожні 4 тижні (схема лікування VCis).

Дані про виживаність, медіану часу до прогресування захворювання та частоту відповіді на терапію у двох досліджуваних групах наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Результати оцінки ефективності лікування нерезектабельного НДКРЛ IIIБ або IV стадії доцетакселем у комбінації з цисплатином (схема TCis) або вінорелбіном у комбінації з цисплатином (схема VCis)

Показник	TCis n = 408	VCis n = 404	Статистичний аналіз
Загальна виживаність (первинна кінцева точка): медіана виживаності (місяці)	11,3	10,1	Відношення ризиків: 1,122 [97,2 % ДІ: 0,937; 1,342]*
1-річна виживаність (%)	46	41	Різниця між групами лікування: 5,4 % [95 % ДІ: -1,1; 12,0]
2-річна виживаність (%)	21	14	Різниця між групами лікування: 6,2 % [95 % ДІ: 0,2; 12,3]
Медіана часу до прогресування захворювання (тижні)	22,0	23,0	Відношення ризиків: 1,032 [95 % ДІ: 0,876; 1,216]

Загальна частота відповіді на терапію (%) 31,6 24,5 Різниця між групами лікування: 7,1 % [95 % ДІ: 0,7; 13,5]

*Дані, скориговані для множинних порівнянь, містять поправки на стратифікаційні фактори (стадія захворювання і регіон, де проводили лікування) і наведені для всієї сукупності пацієнтів, що підлягали оцінці.

Вторинні кінцеві точки включали зміну болю, загальний показник якості життя за опитувальником EuroQoL-5D, показник за шкалою для оцінки симптомів раку легень, а також зміни загального функціонального стану за індексом Карновського. Результати, отримані для цих кінцевих точок, підтверджували відповідні результати, визначені для первинних кінцевих точок.

Довести, що комбінація доцетаксел/карбоплатин за ефективністю еквівалентна або принаймні не гірша, ніж комбінація порівняння (VCis), виявилось неможливо.

Рак передміхурової залози.

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози

Безпечність та ефективність доцетакселу у комбінації з преднізоном чи преднізолоном у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози оцінювалися у рандомізованому багатоцентровому дослідженні III фази (TAX 327). Всього у дослідженні взяли участь 1006 пацієнтів з KPS ³ 60, які були рандомізовані у такі групи терапії:

- Доцетаксел 75 мг/м² кожні 3 тижні; всього 10 циклів.
- Доцетаксел 30 мг/м², який призначали щотижня упродовж перших 5 тижнів 6-тижневого циклу лікування; всього 5 циклів.
- Мітоксантрон 12 мг/м² кожні 3 тижні; всього 10 циклів.

В усіх цих трьох схемах лікування препарати призначалися у комбінації з безперервним прийомом преднізону або преднізолону по 5 мг двічі на добу.

У пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні, спостерігалася статистично значущо триваліша загальна виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували мітоксантрон. Збільшення виживаності у пацієнтів, які отримували доцетаксел щотижня, не було статистично значущим порівняно з контрольною групою пацієнтів, які приймали мітоксантрон. Кінцеві точки ефективності для груп пацієнтів, які приймали доцетаксел, у порівнянні з контрольною групою підсумовані у таблиці 6.

Таблиця 6

Результати оцінки ефективності лікування гормонорефрактерного метастатичного раку передміхурової залози доцетакселом у дозі 75 мг/м² кожні 3 тижні, доцетакселом у дозі 30 мг/м² щотижня або мітоксантроном у дозі 12 мг/м² кожні 3 тижні

Кінцева точка	Доцетаксел кожні 3 тижні	Доцетаксел щотижня	Мітоксантрон кожні 3 тижні
---------------	-----------------------------	-----------------------	-------------------------------

Кількість пацієнтів	335	334	337
Медіана виживаності (місяці)	18,9	17,4	16,5
95 % ДІ	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Відношення ризиків	0,761	0,912	--
95 % ДІ	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-значення [†] *	0,0094	0,3624	--
Кількість пацієнтів	291	282	300
Частота відповіді на терапію за рівнем ПСА** (%)	45,4	47,9	31,7
95 % ДІ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-значення*	0,0005	< 0,0001	--
Кількість пацієнтів	153	154	157
Частота відповіді на терапію за рівнем болю (%)	34,6	31,2	21,7
95 % ДІ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-значення*	0,0107	0,0798	--
Кількість пацієнтів	141	134	137
Частота відповіді пухлини на терапію (%)	12,1	8,2	6,6
95 % ДІ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-значення*	0,1112	0,5853	--

[†]Стратифікований логарифмічний ранговий критерій.

*Поріг статистичної значущості 0,0175.

**ПСА – простатоспецифічний антиген.

Оскільки на фоні щотижневого прийому доцетакселу профіль безпечності препарату був дещо кращим, ніж на фоні прийому доцетакселу кожні 3 тижні, деякі пацієнти можуть отримати більше переваг від прийому доцетакселу щотижня.

За результатами оцінки загальної якості життя статистично значущої різниці між досліджуваними групами не виявлено.

Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози

Дослідження STAMPEDE

Безпечність та ефективність доцетакселу, який вводився одночасно зі стандартом лікування (АДТ) пацієнтам з місцевопоширеним або метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози з високим ступенем ризику, оцінювалися в рандомізованому багатоцентровому багатогруповому дослідженні з декількома стадіями (MAMS) з безперервним переходом між II/III фазами (STAMPEDE – MRC PR08). В цілому до необхідних груп лікування було розподілено 1776 пацієнтів чоловічої статі:

- Стандарт лікування доцетаксел 75 мг/м², що вводили кожні 3 тижні впродовж 6 циклів.
- Стандарт лікування як монотерапія.

Режим лікування доцетакселом призначався у комбінації з преднізоном або преднізолоном по 5 мг двічі на добу безперервно.

Із 1776 рандомізованих пацієнтів 1086 (61 %) мали метастатичне захворювання, 362 було рандомізовано в групу прийому доцетакселу в комбінації зі стандартом лікуванням, 724

отримували стандарт лікування як монотерапію.

У цих пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози медіана загальної виживаності була значно вищою в групах лікування доцетакселом, ніж у групі, що отримувала стандарт лікування як монотерапію, причому медіана загальної виживаності була на 19 місяців довшою при додаванні доцетакселу до стандарту лікування (BP 0,76, 95 % ДІ: 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Результати дослідження ефективності у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози для групи прийому доцетакселу в порівнянні з контрольною групою узагальнено в таблиці 7.

Таблиця 7

Ефективність доцетакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном і стандартом лікування у терапії пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (дослідження STAMPEDE)

Кінцева точка	Доцетаксел стандарт лікування	Стандарт лікування як монотерапія
Число пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози	362	724
Медіана загальної виживаності (місяці)	62	43
95 % ДІ	51-73	40-48
Скориговане відношення ризиків	0,76	
95 % ДІ	(0,62-0,92)	
р-значення	0,005	
Виживаність, вільна від невдач лікування ^b	20,4	12
Медіана (місяці)		
95% ДІ	16,8-25,2	9,6-12
Скориговане відношення ризиків	0,66	
95% ДІ	(0,57-0,76)	
р-значення	<0,001	

ар-значення розраховане на основі критерію відношення правдоподібності, скориговане для всіх факторів стратифікації (крім центральної та планової гормональної терапії) та стратифіковане за періодом випробування.

*b*Виживаність, вільна від невдач лікування: час від рандомізації до першої реєстрації принаймні одного з проявів: біохімічна невдача (визначається як зростання рівня ПСА на 50 % вище надіру (максимального зниження рівня, зумовленого хіміотерапією) впродовж 24 тижнів та вище 4 нг/мл із підтвердженням за допомогою повторного аналізу або лікування); прогресування захворювання: локальне прогресування (лімфатичні вузли) або реєстрація віддалених метастазів; явище з боку кісткової системи; або смерть від раку передміхурової залози.

Безпечність та ефективність доцетакселу, який вводили на початку андроген-деприваційної терапії (АДТ), у пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози оцінювалися в межах рандомізованого багатоцентрового дослідження III фази (CHAARTED). 790 пацієнтів чоловічої статі було розподілено до 2 груп лікування:

- АДТ доцетаксел 75 мг/м² на початку АДТ, що вводили кожні 3 тижні впродовж 6 циклів;
- АДТ як монотерапія.

Медіана загальної виживаності була значно вищою в групі лікування доцетакселом, ніж у групі, що отримувала АДТ як монотерапію, при цьому медіана загальної виживаності була на 13,6 місяця довшою при додаванні доцетакселу до АДТ (відношення ризиків [BP] = 0,61, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,47-0,80, p = 0,0003).

Результати дослідження ефективності або порівняння групи прийому доцетакселу та контрольної групи узагальнено в таблиці 8.

Таблиця 8

Ефективність доцетакселу та АДТ при лікуванні пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (дослідження CHAARTED)

Кінцева точка	Доцетаксел АДТ	АДТ як монотерапія
Число пацієнтів	397	393
Медіана загальної виживаності (місяці)		
Усі пацієнти	57,6	44,0
95 % ДІ	49,1-72,8	34,4-49,1
Скориговане відношення ризиків	0,61	--
95 % ДІ	(0,47-0,80)	--
p-значення	0,0003	--
Виживаність без прогресування	19,8	11,6
Медіана (місяці)		
95 % ДІ	16,7-22,8	10,8-14,3
Скориговане відношення ризиків	0,60	--
95% ДІ	0,51-0,72	--
p-значення*	P<0,0001	--
Відповідь на ПСА** через 6 місяців, N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-значення*	<0,0001	--
Відповідь на ПСА** через 12 місяців, N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-значення*	<0,0001	--
Час до кастраційно-резистентного раку передміхурової залози ^b	20,2	11,7
Медіана (місяці)		
95 % ДІ	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Скориговане відношення ризиків	0,61	--
95 % ДІ	(0,51-0,72)	--
p-значення*	<0,0001	--
Час до клінічного прогресування ^c	33,0	19,8
Медіана (місяці)		
95 % ДІ	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Скориговане відношення ризиків	0,61	--
95% ДІ	(0,50-0,75)	--
p-значення*	<0,0001	--

аЗмінні часу до явищ: Стратифікований лог-ранговий критерій. Змінні частоти відповіді:
Точний критерій Фішера

*р-значення для наочності.

**Відповідь на простатоспецифічний антиген: рівень ПСА < 0,2 нг/мл, що визначалося у двох послідовних вимірюваннях з інтервалом не менше 4 тижнів.

бЧас до кастраційно-резистентного раку передміхурової залози = час від рандомізації до прогресування ПСА або клінічного прогресування (тобто збільшення симптоматичних метастазів у кістках, прогресування згідно з критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST) або клінічне погіршення через рак, на думку дослідника) залежно від того, що стається раніше.

сЧас до клінічного прогресування – це час від рандомізації до клінічного прогресування (тобто до посилення симптомів метастазів у кістках; прогресування згідно з RECIST; або клінічне погіршення через рак, на думку дослідника).

Аденокарцинома шлунка.

Для оцінки безпечності й ефективності доцетакселу у лікуванні пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, в тому числі з аденокарциномою шлунково-стравохідного з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання, було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження. Всього у дослідженні взяли участь 445 пацієнтів з KPS > 70, які були рандомізовані у 2 групи: для отримання або доцетакселу (Т) (75 мг/м² у 1-й день лікування) у комбінації з цисплатином (С) (75 мг/м² у 1-й день лікування) та 5-фторурацилом (F) (750 мг/м² на добу протягом 5 днів), або цисплатину (100 мг/м² у 1-й день) і 5-фторурацилу (1000 мг/м² на добу протягом 5 днів). Тривалість циклу лікування у групі TCF становила 3 тижні, а в групі CF – 4 тижні. Медіана кількості циклів на пацієнта становила 6 (з діапазоном від 1 до 16) у групі TCF порівняно з 4 (з діапазоном від 1 до 12) у групі CF. Як первинна кінцева точка розглядався час до прогресування захворювання (ЧДП). У групі TCF було відмічено зниження ризику прогресування на 32,1 % разом із статистично значущо тривалішим ЧДП (p = 0,0004). Загальна виживаність також була статистично значущо триваліша (p 0,0201) у групі TCF, де ризик смерті знизився на 22,7 %. Дані щодо ефективності підсумовано у таблиці 9.

Таблиця 9

Ефективність доцетакселу у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (схема TCF) у лікуванні пацієнтів з аденокарциномою шлунка у порівнянні з комбінацією цисплатину та 5-фторурацилу (схема CF)

Кінцева точка	TCF n = 221	CF n = 224
Медіана ЧДП (місяці)	5,6	3,7
(95 % ДІ)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Відношення ризиків	1,473	
(95 % ДІ)	(1,189-1,825)	
* р-значення	0,0004	
Медіана виживаності (місяці)	9,2	8,6
(95 % ДІ)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)

Розрахункове значення виживаності протягом 2 років (%)	18,4	8,8
Відношення ризиків	1,293	
(95 % ДІ)	(1,041-1,606)	
* р-значення	0,0201	
Загальна частота відповіді на терапію (повна відповідь часткова відповідь) (%)	36,7	25,4
р-значення	0,0106	
Прогресування захворювання як найкраща загальна відповідь на терапію (%)	16,7	25,9

*Нестратифікований логарифмічний ранговий критерій.

Аналізи за підгрупами залежно від віку, статі та расової приналежності послідовно свідчили на користь схеми TCF порівняно зі схемою CF.

Уточнений аналіз виживаності за результатами подальшого спостереження, медіана тривалості якого становила 41,6 місяця, більше не демонстрував статистично значущої різниці між двома досліджуваними групами, хоча продовжував вказувати на переваги на користь схеми TCF і показав, що перевага схеми TCF над схемою CF чітко виражена в період між 18 і 30 місяцями подальшого спостереження.

Загалом результати оцінки якості життя і клінічної ефективності послідовно вказували на покращення у групі TCF. У пацієнтів, яких лікували за схемою TCF, спостерігали триваліший час до безповоротного погіршення загального стану здоров'я на 5 % згідно з опитувальником QLQ-C30 ($p = 0,0121$) і триваліший час до безповоротного погіршення функціонального стану за індексом Карновського ($p = 0,0088$) у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування за схемою CF.

Рак голови та шиї.

· Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією (дослідження TAX 323).

Безпечність та ефективність доцетакселу для індукційної терапії пацієнтів з плоскоклітинною карциномою голови та шиї (ПККГШ) оцінювалися у багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні III фази (TAX 323). У цьому дослідженні взяли участь 358 пацієнтів з неоперабельною місцевопрогресуючою ПККГШ та функціональним статусом 0 або 1 за шкалою ВООЗ, які були рандомізовані у дві групи. Пацієнти у групі лікування доцетакселом отримували 75 мг/м² доцетакселу (Т) з подальшим введенням 75 мг/м² цисплатину (Р), після якого вводився 5-фторурацил (F) у дозі 750 мг/м² на добу у вигляді безперервної інфузії впродовж 5 днів. Така схема терапії призначалася кожні 3 тижні протягом 4 циклів, якщо після двох циклів спостерігалася принаймні слабка відповідь на терапію (зменшення розміру пухлини на ≥ 25 % у двох вимірах). Через не менш ніж 4 тижні і не більш ніж 7 тижнів після закінчення хіміотерапії пацієнти, у яких не спостерігалася прогресування захворювання, упродовж 7 тижнів отримували променевою терапію (RT) згідно з чинними у відповідних лікувальних закладах рекомендаціями (схема лікування TPF/RT). Пацієнти у групі порівняння отримували 100 мг/м² цисплатину (Р) з подальшим введенням 5-фторурацилу (F) у дозі 1000 мг/м² на добу впродовж 5 днів. Така схема терапії призначалася кожні 3 тижні протягом 4 циклів, якщо після двох циклів спостерігалася принаймні слабка відповідь на терапію (зменшення розміру пухлини на ≥ 25 % у двох вимірах). Через не менш ніж 4 тижні і не більш ніж 7 тижнів після закінчення хіміотерапії пацієнти, у яких не спостерігалася прогресування захворювання, упродовж 7 тижнів отримували променевою терапію (RT) згідно з чинними у

відповідних лікувальних закладах рекомендаціями (схема лікування PF/RT). Локорегіонарну променеву терапію проводили в режимі стандартного фракціонування (1,8–2,0 Гр один раз на добу 5 днів на тиждень до досягнення сумарної дози опромінення 66–70 Гр) або прискореного фракціонування/гіперфракціонування (двічі на добу з мінімальним інтервалом між фракціями тривалістю 6 годин 5 днів на тиждень). Для режимів прискореного фракціонування рекомендована сумарна доза становила 70 Гр, а для режимів гіперфракціонування – 74 Гр. Після хіміотерапії допускалося виконання хірургічної резекції пухлини (до або після променевої терапії). Пацієнти у групі TRF отримували антибіотикопрофілактику ципрофлоксацином (500 мг перорально двічі на добу упродовж 10 днів, починаючи з 5-го дня кожного циклу лікування) або аналогічним препаратом. Первинна кінцева точка у цьому дослідженні – виживаність без прогресування (ВБП) – у пацієнтів групи TRF була статистично значущо тривалішою, ніж у пацієнтів групи PF; $p = 0,0042$ (медіана ВБП 11,4 місяця порівняно з 8,3 місяця відповідно), медіана загальної тривалості подальшого спостереження – 33,7 місяця. Медіана загальної виживаності у групі TRF теж була статистично значущо тривалішою, ніж у групі PF (медіана ЗВ 18,6 місяця порівняно з 14,5 місяця відповідно), зі зниженням ризику смерті на 28 %, $p = 0,0128$. Результати за показниками ефективності наведено у таблиці 10.

Таблиця 10

Ефективність застосування доцетакселу для індукційної терапії хворих на неоперабельну місцевопрогресуючу ПККГШ (аналіз даних усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію; Intent-to-Treat)

Кінцева точка	Доцетаксел цисплатин 5- фторурацил n = 177	Цисплатин 5- фторурацил n = 181
Медіана виживаності без прогресування (місяці) (95 % ДІ)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Скориговане відношення ризиків (95 % ДІ) *p-значення	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Медіана виживаності (місяці) (95 % ДІ)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Відношення ризиків (95 % ДІ) **p-значення	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Найкраща загальна відповідь на хіміотерапію (%) (95 % ДІ)	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
***p-значення	0,006	
Найкраща загальна відповідь на досліджуване лікування [хіміотерапію ± променеву терапію] (%) (95 % ДІ)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
***p-значення	0,006	
Медіана тривалості відповіді на хіміотерапію ± променеву терапію (місяці) (95 % ДІ)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Відношення ризиків (95 % ДІ) **p-значення	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

Відношення ризиків менше 1 свідчить на користь застосування схеми доцетаксел цисплатин 5-фторурацил.

*Модель Кокса (з поправками на локалізацію первинної пухлини, клінічні стадії пухлини згідно з параметрами T і N за класифікацією TNM та функціональний статус за шкалою BOO3).

**Логарифмічний ранговий критерій.

***Критерій χ^2 (хі-квадрат).

Показники якості життя.

У пацієнтів, яких лікували за схемою TPF, спостерігали статистично значущо менше погіршення якості життя за шкалою загального стану здоров'я порівняно з пацієнтами, яких лікували за схемою PF ($p = 0,01$, із застосуванням шкали EORTC QLQ-C30).

Показники клінічної користі.

Показники за шкалою оцінки функціонального статусу (з використанням підшкал для голови та шиї (PSS-HN), розроблених для визначення здатності розуміти мовлення пацієнта, його спроможності їсти у публічних місцях, стандартності його раціону харчування) свідчили про статистично значущу перевагу схеми TPF над схемою PF.

Медіана часу до першого погіршення функціонального статусу за критеріями BOO3 у групі TPF була статистично значущо тривалішою, ніж у групі PF. В обох групах протягом лікування покращився показник інтенсивності болю, що вказує на задовільний контроль больового синдрому.

• *Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (дослідження TAX 324).*

Безпечність та ефективність доцетакселу для індукційної терапії пацієнтів з місцевопрогресуючою плоскоклітинною карциномою голови та шиї (ПККГШ) оцінювалися у рандомізованому багатоцентровому відкритому дослідженні III фази (TAX 323). У цьому дослідженні взяв участь 501 пацієнт з місцевопрогресуючою ПККГШ та функціональним статусом 0 або 1 за шкалою BOO3; пацієнти були рандомізовані у дві групи. Популяція учасників дослідження включала пацієнтів з технічно нерезектабельними пухлинами, з низькою ймовірністю ефективності хірургічного втручання, а також пацієнтів, для яких було обрано органозберігаючу стратегію. Оцінку ефективності та безпечності виконували винятково за показниками виживаності, при цьому успішність органозбереження формально не оцінювалася. Пацієнти у групі прийому доцетакселу отримували 75 мг/м^2 доцетакселу (T) шляхом внутрішньовенної інфузії у 1-й день лікування з подальшим введенням 100 мг/м^2 цисплатину (P) у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин, після чого пацієнтам вводили 5-фторурацил (F) у дозі 1000 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії з 1-го по 4-й дні лікування. Такі цикли повторювали кожні 3 тижні, всього проводилося 3 цикли. Усі пацієнти, у яких не спостерігалось прогресування захворювання, отримували хіміопроменеву терапію (CRT) відповідно до протоколу (схема лікування TPF/CRT). Пацієнти у групі порівняння отримували 100 мг/м^2 цисплатину (P) у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин у 1-й день лікування з подальшим введенням 1000 мг/м^2 5-фторурацилу (F) на добу шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії з 1-го по 5-й дні лікування. Такі цикли повторювали кожні 3 тижні, всього проводилося 3 цикли. Усі пацієнти, у яких не спостерігалось прогресування захворювання, отримували хіміопроменеву терапію (CRT) відповідно до протоколу (схема

лікування PF/CRT).

Через не менш ніж 3 тижні і не більш ніж 8 тижнів після початку останнього циклу індукційної хіміотерапії (з 22-го по 56-й день останнього циклу) пацієнти обох груп мали проходити курс CRT тривалістю 7 тижнів. Під час променевої терапії щотижня призначали 1-годинну внутрішньовенну інфузію карбоплатину (AUC 1,5), максимальною кількістю 7 доз. Опромінення здійснювали за допомогою мегавольтного обладнання фракціями по 2 Гр один раз на добу 5 днів на тиждень упродовж 7 тижнів до досягнення сумарної дози опромінення 70–72 Гр. У будь-який час після завершення CRT могло бути рекомендоване хірургічне втручання на місці локалізації первинної пухлини та/або в ділянці шиї. Усі пацієнти в групі прийому доцетакселу з профілактичною метою отримували антибіотики. Первинна кінцева точка, яка використовувалася для оцінки ефективності у цьому дослідженні, – загальна виживаність (ЗВ) – у пацієнтів групи прийому доцетакселу була статистично значущо тривалішою (логарифмічний ранговий критерій, $p = 0,0058$), ніж у пацієнтів групи PF (медіана ЗВ 70,6 місяця порівняно з 30,1 місяця відповідно), зі зниженням ризику смерті в групі TRF на 30 % порівняно з групою PF (відношення ризиків (ВР) 0,70; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,54–0,90) за медіани загальної тривалості подальшого спостереження 41,9 місяця. Результати оцінки вторинної кінцевої точки, за яку було прийнято ВБП, показали зниження ризику прогресування захворювання або смерті пацієнта у групі TRF на 29 %, а також збільшення в цій групі медіани ВБП на 22 місяці (35,5 місяця в групі TRF і 13,1 місяця в групі PF). Ця різниця також була статистично значущою (ВР становило 0,71; 95 % ДІ: 0,56–0,90; логарифмічний ранговий критерій, $p = 0,004$). Результати за показниками ефективності наведено у таблиці 11.

Таблиця 11

Ефективність застосування доцетакселу для індукційної терапії у пацієнтів з місцевопрогресуючою ПККГШ (аналіз даних усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію; Intent-to-Treat)

Кінцева точка	Доцетаксел цисплатин 5- фторурацил n = 255	Цисплатин 5-фторурацил n = 246
Медіана загальної виживаності (місяці) (95 % ДІ)	70,6 (49,0–НЗ)	30,1 (20,9–51,5)
Відношення ризиків (95 % ДІ) *р-значення	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Медіана ВБП (місяці) (95 % ДІ)	35,5 (19,3–НЗ)	13,1 (10,6–20,2)
Відношення ризиків (95 % ДІ) **р-значення	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Найкраща загальна відповідь (повна відповідь часткова відповідь) на хіміотерапію (%) (95 % ДІ)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***р-значення	0,070	

Найкраща загальна відповідь (повна відповідь часткова відповідь) на досліджуване лікування [хіміотерапію ± хіміопроменеву терапію] (%) (95 % ДІ)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***р-значення	0,209	

Відношення ризиків менше 1 свідчить на користь застосування схеми доцетаксел цисплатин 5-фторурацил.

*Нескоригований логарифмічний ранговий критерій.

**Нескоригований логарифмічний ранговий критерій без поправки на множинні порівняння.

***Критерій χ^2 (хі-квадрат) без поправки на множинні порівняння.

НЗ – не застосовне.

Популяція педіатричних пацієнтів.

Європейське агентство лікарських засобів відмовилося від вимоги обов'язково надавати результати досліджень лікарського засобу Таксотер® для усіх підгруп популяції педіатричних пацієнтів, хворих на рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, рак передміхурової залози, карциному шлунка і рак голови та шиї, за винятком низькодиференційованої карциноми носоглотки II і III типів (дані щодо застосування препарату дітям див. у розділі «Діти»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Фармакокінетику доцетакселу вивчали в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20–115 мг/м² препарату. Фармакокінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі з періодами напіввиведення для α -, β - та γ -фаз 4 хв, 36 хв та 11,1 години відповідно. Така тривалість цього показника в останній фазі частково зумовлена відносно повільним відтоком з периферійної камери.

Розподіл. Після застосування дози 100 мг/м², яку вводили інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі – 3,7 мкг/мл – була отримана з відповідною AUC 4,6 мкг/мл/год. Середні показники загального кліренсу та рівноважного об'єму розподілу препарату становили відповідно 21 л/м²/год та 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більш ніж на 95 %.

Елімінація. За участю трьох хворих на рак було проведено дослідження із застосуванням радіоізотопу ¹⁴C-доцетакселу. Після окисного метаболізму трет-бутилової ефірної групи під дією цитохрому P450 доцетаксел виводився як із сечею, так і з калом протягом 7 днів; екскреція із сечею становила 6 %, із калом – 75 % кількості введеного радіоізотопу. Близько 80 % ізотопу, що містився у калі, виводилося протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох другорядних неактивних метаболітів та дуже малої кількості препарату у незмінену вигляді.

Особливі групи пацієнтів. Вік та стать. Популяційний аналіз фармакокінетики доцетакселу проводився за участю 577 пацієнтів. Фармакокінетичні показники, що оцінювалися за

допомогою цієї моделі, були дуже подібні до тих, які були отримані під час досліджень I фази. На фармакокінетику препарату не впливали ні вік, ні стать пацієнтів.

Печінкова дисфункція. У невеликої кількості пацієнтів ($n = 23$), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні АЛТ, АСТ $\geq 1,5$ раза вищі за верхню межу норми (ВМН) разом зі зростанням рівня лужної фосфатази $\geq 2,5$ раза вище ВМН), загальний кліренс препарату знижувався в середньому на 27 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Затримка рідини в організмі. Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих із легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих із тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

Комбінована терапія. При застосуванні у комбінації з іншими препаратами доцетаксел не впливав на кліренс доксорубіцину та рівень доксорубіцину (та його метаболітів) у плазмі крові. Фармакокінетика доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не змінювалася при їх одночасному застосуванні.

Клінічне дослідження I фази, в якому оцінювався вплив капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та навпаки, не виявив ні впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу (C_{max} та AUC), ні впливу доцетакселу на фармакокінетику відповідного метаболіту капецитабіну 5'-дезоксидифуридину (5'-DFUR).

Кліренс доцетакселу, застосовуваного у комбінації з цисплатиною, був подібний до такого при монотерапії доцетакселом. Фармакокінетичний профіль цисплатину, введеного одразу після інфузії доцетакселу, є подібним до такого при монотерапії цисплатиною.

Комбіноване застосування доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу у 12 пацієнтів із солідними пухлинами не змінювало фармакокінетику жодного з цих лікарських препаратів.

Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу після стандартної премедикації дексаметазоном вивчався у 42 пацієнтів. Не спостерігалось впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози. Таксотер® у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом призначений для ад'ювантної терапії хворих з:

- операбельним раком молочної залози з ураженням лімфовузлів;
- операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів.

Хворим з операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів ад'ювантну терапію потрібно проводити, якщо пацієнти підлягають хіміотерапії відповідно до прийнятих міжнародних критеріїв для первинної терапії ранніх стадій раку молочної залози.

Таксотер® у комбінації з доксорубіцином призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували

цитотоксичну терапію з приводу цього захворювання.

Таксотер® як монотерапія призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної терапії, яка включала антрациклін або алкілувальний препарат.

Таксотер® у комбінації з трастузумабом призначений для лікування хворих з метастатичним раком молочної залози з підвищеною експресією HER-2 пухлинними клітинами, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастазів.

Таксотер® у комбінації з капецитабіном призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної терапії, яка включала антрациклін.

Недрібноклітинний рак легень. Таксотер® призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень після неефективної хіміотерапії.

Таксотер® у комбінації з цисплатином призначений для лікування хворих з неоперабельним, місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень, якщо попередня хіміотерапія з приводу цього стану не проводилася.

Рак передміхурової залози. Таксотер® у комбінації з преднізоном або преднізолоном призначений для лікування хворих з метастатичним, стійким до кастрації раком передміхурової залози.

Таксотер® у комбінації з андроген-деприваційною терапією (АДТ), з преднізоном або преднізолоном чи без них, показаний для лікування пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка. Таксотер® у комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом призначений для лікування хворих з метастатичною аденокарциномою шлунка, в тому числі аденокарциномою гастроезофагеального відділу, які попередньо не отримували хіміотерапії з приводу метастазів.

Рак голови та шиї. Таксотер® у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом призначений для індукційної терапії хворих з місцевопрогресуючою плоскоклітинною карциномою голови та шиї.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Вихідний рівень нейтрофілів <1500 клітин/мм³. Тяжкі порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Слід враховувати також протипоказання для застосування інших лікарських препаратів, які призначають в комбінації з доцетакселом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кількість спирту, що міститься у цьому лікарському засобі, може позначатися на ефектах інших лікарських засобів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні препаратів, які викликають індукцію цитохрому P450-3A, інгібують його чи метаболізуються під його дією (а отже, можуть обумовлювати його конкурентне інгібування), таких як циклоспорин, кетоконазол та еритроміцин. У зв'язку з цим слід з обережністю призначати одночасний прийом цих лікарських засобів, враховуючи ризик клінічно значущої взаємодії.

У разі комбінованого застосування з інгібіторами CYP3A4 може збільшуватися частота побічних ефектів доцетакселу внаслідок зниження його метаболізму. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування доцетакселу з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином та вориконазолом), рекомендовано здійснювати ретельний клінічний нагляд та корекцію дози доцетакселу під час лікування потужними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Особливості застосування»). У фармакокінетичному дослідженні за участю 7 пацієнтів було продемонстровано, що одночасне застосування доцетакселу з потужним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводить до суттєвого зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Фармакокінетика доцетакселу на фоні застосування преднізону вивчалася у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується ферментом CYP3A4, а преднізон є відомим індуктором ферменту CYP3A4. Не спостерігалось статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Доцетаксел значною мірою зв'язується з білками плазми крові (> 95 %). Хоча можливі взаємодії цього препарату при його одночасному прийомі з іншими лікарськими засобами формально не досліджувалися *in vivo*, за даними досліджень *in vitro* препарати, які також мають високий рівень зв'язування з білками плазми (такі як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропafenон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол та натрію вальпроат), не погіршували зв'язування доцетакселу з білками плазми. Крім того, не погіршує зв'язування доцетакселу з білками плазми і дексаметазон. Доцетаксел не впливає на зв'язування з білками плазми дигітоксину.

Фармакокінетика доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не змінювалася при одночасному призначенні цих препаратів. Існують обмежені дані, отримані за результатами одного неконтрольованого дослідження, що дають змогу припустити наявність взаємодії між доцетакселом та карбоплатином. При застосуванні комбінації цих препаратів кліренс карбоплатину майже на 50 % перевищував рівні цього показника, що були визначені на тлі монотерапії карбоплатином в раніше проведених дослідженнях.

Особливості застосування.

У пацієнтів з раком молочної залози або недрібноклітинним раком легень за відсутності протипоказань премедикація кортикостероїдами для перорального застосування, такими як дексаметазон у дозі 16 мг на добу (наприклад 8 мг двічі на день) протягом 3 днів, починаючи за 1 день до призначення доцетакселу, може зменшити частоту розвитку та вираженість затримки рідини в організмі та реакцій гіперчутливості. У пацієнтів з раком простати премедикація проводиться пероральним препаратом дексаметазону у дозі 8 мг за 12 годин, 3

години та 1 годину до початку інфузії доцетакселу.

Гематологічні зміни при застосуванні препарату. Найчастіша побічна реакція при лікуванні доцетакселом – нейтропенія. Найнижчі рівні нейтрофілів спостерігалися в середньому на 7-й день лікування, але час досягнення піка нейтропенії міг бути коротшим у пацієнтів, які раніше неодноразово отримували курси протипухлинної терапії. У всіх пацієнтів, які приймають доцетаксел, необхідно проводити ретельний моніторинг картини периферичної крові. Доцетаксел можна вводити повторно в складі нового циклу хіміотерапії лише після того, як кількість нейтрофілів після завершення попереднього циклу відновиться до ≥ 1500 клітин/мл³ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо на тлі лікування доцетакселом розвивається тяжка нейтропенія (< 500 клітин/мл³ протягом 7 днів або довше), рекомендується зменшити дозу препарату в наступному циклі хіміотерапії або застосувати відповідне симптоматичне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, що отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (ТСФ), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися рідше, якщо застосовувався Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, для зниження ризику ускладнених нейтропеній (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічних інфекцій) мають отримувати профілактично Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, повинні перебувати під пильним наглядом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом у комбінації з доксорубіцином і циклофосамідом (ТАС), фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція виникали рідше, якщо хворі проходили первинну профілактику за допомогою Г-КСФ. Для пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію ТАС з приводу раку молочної залози, доцільно розглянути можливість первинної профілактики Г-КСФ з метою зниження ризику ускладненої нейтропенії (фебрильної нейтропенії, пролонгованої нейтропенії чи нейтропенічної інфекції). Пацієнти, які отримують лікування за схемою ТАС, повинні перебувати під ретельним наглядом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Рекомендується дотримуватися обережності щодо пацієнтів з нейтропенією, особливо за наявності підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Хоча більшість таких випадків виникали під час першого або другого циклу хіміотерапії з доцетакселом, ентероколіт може розвинути у будь-який час та може призвести до смерті вже у перший день після виникнення. За пацієнтами необхідно ретельно спостерігати щодо ранніх проявів серйозних токсичних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» (Гематологічні зміни при застосуванні препарату) та «Побічні реакції»).

Реакції гіперчутливості. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів щодо можливих реакцій гіперчутливості, особливо під час першої та другої інфузії. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися вже в перші хвилини після початку інфузії доцетакселу, тому слід мати в наявності всі необхідні засоби для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму. Реакція гіперчутливості з незначними симптомами, такими як почервоніння чи локалізовані реакції з боку шкіри, не потребує переривання терапії. Однак тяжкі реакції, такі як виражена артеріальна гіпотензія, бронхоспазм чи генералізовані висипання/еритема або у дуже рідких випадках потенційно летальна анафілаксія, потребують негайного припинення введення доцетакселу та проведення відповідної терапії. Пацієнтам, які перенесли тяжку реакцію гіперчутливості, повторне застосування доцетакселу не показано. Пацієнти, у яких раніше спостерігалася реакція гіперчутливості на паклітаксел, можуть мати підвищений ризик

розвитку реакції гіперчутливості на доцетаксел, в тому числі більш тяжкого ступеня. За станом цих пацієнтів слід вести ретельний нагляд на початку терапії доцетакселом.

Реакції з боку шкіри. Спостерігалися випадки розвитку локалізованої еритеми шкіри кінцівок (на долонях та підшвах стоп), що супроводжувалася набряком та подальшою десквамацією епітелію. Повідомлялося також про випадки тяжких симптомів, наприклад поширених шкірних висипань з подальшою десквамацією епітелію, які обумовлювали необхідність переривання лікування доцетакселом або повної відміни препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При лікуванні доцетакселом повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзентематозний пустульоз. Пацієнтів слід інформувати про ознаки та симптоми серйозних проявів на шкірі та уважно слідкувати за їх станом. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід розглянути можливість припинення прийому доцетакселу.

Затримка рідини в організмі. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких спостерігається значна затримка рідини в організмі, наприклад, у вигляді плеврального, перикардіального випоту і асцити.

Респіраторні розлади. Повідомлялося про випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціального захворювання легень, фіброзу легень та дихальної недостатності, які можуть бути летальними. У пацієнтів, які отримували супутню променеви терапію, спостерігалися випадки променевого пневмоніту.

При виникненні нових легеневих симптомів або посиленні вже існуючих необхідно забезпечити пильний нагляд за пацієнтом, невідкладне обстеження та належне лікування. До встановлення діагнозу терапію доцетакселом рекомендується припинити. Раннє застосування засобів підтримувальної терапії може допомогти покращити стан пацієнта. Слід ретельно оцінити користь від поновлення терапії доцетакселом.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнти, у яких на тлі монотерапії доцетакселом 100 мг/м^2 визначаються підвищені рівні трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН і лужної фосфатази більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, мають більш високий ризик розвитку тяжких побічних реакцій, таких як летальний наслідок у результаті токсичної дії препарату, в тому числі внаслідок сепсису та шлунково-кишкової кровотечі, а також фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астения. У зв'язку з цим рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових ферментів становить 75 мг/м^2 ; рівень печінкових ферментів необхідно визначати перед початком лікування та перед кожним новим циклом хіміотерапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубину ($> \text{ВМН}$) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 раза порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел взагалі не слід застосовувати, якщо немає нагальної потреби.

В опорному клінічному дослідженні застосування доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом хворим з аденокарциномою шлунка серед критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, білірубину – вище ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване. Препарат взагалі не слід

застосовувати цій категорії хворих, якщо немає нагальної потреби. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях хворим із порушенням функції печінки немає.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Даних про лікування доцетакселом пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок немає.

Нейротоксичність. Виникнення серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Кардіотоксичність. У пацієнтів, які приймали доцетаксел у комбінації з трастузумабом, особливо якщо в попередньому курсі хіміотерапії застосовувалися антрацикліни (доксорубіцин чи епірубіцин), спостерігалися випадки розвитку серцевої недостатності. Така серцева недостатність могла бути помірною або тяжкою і асоціювалася з високим ризиком смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є необхідність застосовувати доцетаксел у комбінації з трастузумабом, слід до початку терапії оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Під час лікування цими препаратами необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад кожні 3 місяці), що допоможе виявити пацієнтів, у яких може розвинути кардіальна дисфункція. Більш детальна інформація міститься в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином, 5-фторурацилом та/або циклофосфамідом, повідомлялося про випадки розвитку шлуночкових аритмій, в тому числі шлуночкової тахікардії (іноді летальної) (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується провести кардіологічне обстеження до початку лікування.

Розлади з боку органів зору. У пацієнтів, які отримували доцетаксел, спостерігалися випадки кістоподібного набряку макули (КНМ). Пацієнтам з порушеннями зору необхідно зробити невідкладне та повне офтальмологічне обстеження. У разі діагностування КНМ необхідно відмінити доцетаксел і розпочати відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Друге первинне злоякісне захворювання. На фоні застосування доцетакселу у комбінації з протипухлинними засобами лікування, для яких відомий зв'язок з виникненням другого первинного злоякісного захворювання, спостерігалися випадки розвитку другого первинного злоякісного захворювання. Друге первинне злоякісне захворювання (в тому числі гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і неходжкінська лімфома) може виникнути через кілька місяців або років після лікування із застосуванням доцетакселу. За станом пацієнтів необхідно здійснювати нагляд щодо можливого розвитку другого первинного злоякісного захворювання (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром лізису пухлин. Повідомлялося про синдром лізису пухлин при застосуванні доцетакселу після першого або другого циклу лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, яким загрожує синдром лізису пухлини (наприклад пацієнтам з порушенням функції нирок, гіперурикемією, об'ємними пухлинами, швидким прогресуванням) слід бути під ретельним контролем. Корекція зневоднення та лікування високого рівня сечової кислоти рекомендується перед початком лікування.

Інші застереження. Протягом усього періоду лікування (як для чоловіків, так і для жінок) та упродовж принаймні 6 місяців після його припинення (лише для чоловіків) потрібно застосовувати методи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід уникати одночасного застосування доцетакселу з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином та вориконазолом) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Додаткові застереження щодо застосування доцетакселу для ад'ювантної терапії раку молочної залози.

Ускладнена нейтропенія. Для пацієнтів, у яких розвивається ускладнена нейтропенія (тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекції), слід розглянути доцільність застосування Г-КСФ та зменшення дози доцетакселу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Такі симптоми, як ранній біль у животі, чутливість та болісність живота при пальпації, гарячка, діарея (на тлі нейтропенії чи без неї), можуть бути ранніми проявами серйозної гастроінтестинальної токсичності і вимагають негайного обстеження та лікування.

Застійна серцева недостатність (ЗСН). Слід контролювати стан пацієнтів для виявлення можливих симптомів застійної серцевої недостатності під час лікування і в ході подальшого спостереження. Було показано, що у пацієнтів, які отримують терапію за схемою ТАС з приводу раку молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли, протягом першого року після лікування підвищується ризик розвитку ЗСН (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинамічні властивості»).

Пацієнти з метастазами в ≥ 4 лімфатичні вузли. Оскільки переваги, які спостерігалися у пацієнтів з метастазами у 4 і більше лімфовузлів, не були статистично значущими для безрецидивної виживаності (БРВ) та загальної виживаності (ЗВ), у остаточному аналізі не було повною мірою продемонстровано позитивне співвідношення користь/ризик схеми терапії ТАС у таких пацієнтів (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Пацієнти літнього віку.

Аналіз даних з безпеки у пацієнтів віком від 60 років, які отримували комбінацію доцетакселу та капецитабін, показав збільшення випадків побічних явищ ступеня вираженості 3-4, пов'язаних з лікуванням, серйозних побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, та ранньої відміни препарату через побічні явища порівняно з такими у пацієнтів віком до 60 років.

Застереження щодо застосування під час ад'ювантної терапії раку молочної залози

Дані про застосування доцетакселу в комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом особам віком від 70 років відсутні.

Застереження щодо застосування при кастраційно-резистентному раку передміхурової залози

Із 333 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні у дослідженні раку передміхурової залози (ТАХ327), 209 пацієнтів були віком понад 65 років, а 68 пацієнтів були віком від 75 років. У разі застосування доцетакселу кожні три тижні пов'язані з лікуванням зміни у нігтях у пацієнтів віком від 65 років реєстрували на ≥ 10 % частіше, ніж у молодших пацієнтів. Зумовлені лікуванням випадки підвищення температури тіла, діареї, відсутності апетиту та периферичних набряків виникали у пацієнтів віком від 75 років на ≥ 10 % частіше, ніж у пацієнтів віком до 65 років.

Застереження щодо застосування при гормоночутливому раку передміхурової залози

Із 545 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні 3 тижні в дослідженні гормоночутливого раку передміхурової залози (STAMPEDE [Системна терапія прогресуючого або метастатичного раку простати: оцінка ефективності лікарських засобів]), 296 пацієнтів були віком понад 65 років, а 48 пацієнтів були віком від 75 років. У більшості пацієнтів віком понад 65 років у групі застосування доцетакселу були зареєстровані реакція гіперчутливості, нейтропенія, анемія, затримка рідини в організмі, задишка та зміна нігтів порівняно з пацієнтами віком до 65 років. Жодне з цих збільшень частоти не досягло 10 % різниці у порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів віком від 75 років порівняно з молодшими пацієнтами нейтропенія, анемія, діарея, задишка та інфекція верхніх дихальних шляхів реєструвалися частіше (щонайменше на 10 % частіше).

Застереження щодо застосування при аденокарциномі шлунка

Із 300 пацієнтів (221 пацієнт у частині дослідження в рамках III фази і 79 пацієнтів у частині дослідження в рамках II фази клінічного вивчення препарату), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатиною і 5-фторурацилом у дослідженні раку шлунка, 74 пацієнти були віком від 65 років, а 4 пацієнти – віком від 75 років. Частота виникнення серйозних побічних ефектів у пацієнтів старшого віку була вищою, ніж у молодших. У пацієнтів віком від 65 років на ≥ 10 % частіше, ніж у молодших пацієнтів, виникали такі побічні ефекти (усіх ступенів вираженості): летаргія, стоматит, нейтропенічна інфекція.

При застосуванні комбінації TCF слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами літнього віку.

Застереження щодо допоміжних речовин. Цей лікарський засіб містить етиловий спирт, кількість якого становить 50 % загального об'єму концентрату, тобто до 0,395 г (0,5 мл) на один флакон; за кількістю спирту це еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Препарат шкідливий для пацієнтів, що страждають на алкоголізм.

Слід брати до уваги вміст спирту у препараті у разі призначення його вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, а також дітям і пацієнтам з груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Необхідно брати до уваги можливий вплив препарату на центральну нервову систему.

Інструкції щодо застосування та поведіння з препаратом (особливі запобіжні заходи при видаленні невикористаних лікарських засобів чи їх відходів). Таксотер® належить до антинеопластичних препаратів і, як і будь-який інший потенційно токсичний засіб, вимагає дотримання заходів безпеки при поводженні з ним та приготуванні розчинів із препаратом Таксотер®. При роботі з препаратом рекомендовано використання захисних рукавичок.

Якщо концентрат препарату Таксотер® або його розчин для інфузій потрапив на шкіру, потрібно негайно та ретельно змити його водою з милом. Якщо концентрат препарату Таксотер® або його розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, потрібно негайно та ретельно змити його водою.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення. Не застосовуйте інші препарати

доцетакселу, упаковка яких містить 2 флакони (концентрат та розчинник), із цим препаратом (Таксотер®, 20 мг/мл концентрату для приготування розчину для інфузій, що містить лише 1 флакон).

Таксотер®, 20 мг/мл концентрату для приготування розчину для інфузій, не потребує попереднього розчинення і готовий для додавання до розчину для інфузій.

Кожен флакон призначений для одного використання, препарат має бути використаний негайно після відкриття флакона. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач.

Якщо флакони зберігалися у холодильнику, перед використанням лікарського засобу слід потримати протягом 5 хвилин необхідну кількість упаковок концентрату лікарського засобу Таксотер® для приготування розчину для інфузій при температурі до 25 °C.

Для того, щоб отримати необхідну для пацієнта дозу, може бути потрібно декілька флаконів препарату Таксотер®, концентрату для приготування розчину для інфузій. Дотримуючись правил асептики, наберіть необхідну кількість препарату Таксотер®, концентрату для приготування розчину для інфузій, використовуючи калібрований шприц з голкою розміру 21G.

У флаконі з препаратом Таксотер®, 20 мг/мл, концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл. Необхідну кількість препарату Таксотер®, концентрату для приготування розчину для інфузій, слід ввести однократною ін'єкцією (один укол) в пакет або флакон для інфузій об'ємом 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин (9 мг/мл) натрію хлориду для ін'єкцій.

Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 190 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.

Струсніть пакет чи флакон із розчином для інфузій, щоб їхній вміст перемішався із введеним концентратом.

Приготований розчин для інфузій слід використати протягом 6 годин при температурі нижче 25 °C (у тому числі із врахуванням 1 години самої інфузії). З мікробіологічної точки зору в такому вигляді лікарський препарат має бути використаний негайно. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач.

Після додавання лікарського засобу в інфузійний розчин згідно із рекомендаціями інфузійний розчин з доцетакселом залишається стабільним протягом 6 годин за умови зберігання при температурі до 25 °C. Крім того, було показано фізичну та хімічну стабільність інфузійного розчину, приготованого згідно із рекомендаціями, протягом 48 годин за умови зберігання цього розчину у не ПВХ-пакетах та при температурі від 2 до 8 °C.

Перед застосуванням розчин для інфузії препарату Таксотер®, як і усі препарати, призначені для парентерального введення, слід уважно оглянути; розчини, що містять осад, використовувати не можна.

Інфузійний розчин доцетакселу є перенасиченим, тому з часом препарат може кристалізуватися. У разі появи кристалів розчин більше не може використовуватися і має бути утилізований.

Невикористаний препарат або витратні матеріали підлягають знищенню у встановленому місцевими нормами порядку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних про застосування доцетакселу вагітним жінкам немає. В експериментах на тваринах доцетаксел виявляв ембріотоксичний та фетотоксичний вплив; крім того, у тварин застосування препарату призвело до зниження фертильності. Як і інші цитотоксичні лікарські препарати, доцетаксел в разі застосування вагітним жінкам може завдати шкідливого впливу на плід. У зв'язку з цим доцетаксел не можна призначати під час вагітності, за винятком випадків, коли для цього існує нагальна потреба. Жінкам репродуктивного віку, які приймають доцетаксел, слід рекомендувати уникати вагітності і негайно повідомити лікаря у разі настання вагітності.

Протягом всього періоду лікування слід користуватися ефективними методами контрацепції.

Годування груддю. Доцетаксел є ліпофільною субстанцією, але невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Отже, враховуючи ризик розвитку побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, протягом курсу лікування доцетакселом слід припинити годування груддю.

Фертильність. У ході доклінічних досліджень доцетаксел виявляв генотоксичну дію і впливав на фертильність дослідних тварин-самців. Таким чином, чоловікам, які приймають доцетаксел, рекомендовано застосовувати належні засоби контрацепції під час лікування і впродовж 6 місяців після його припинення. Їм слід звернутися за консультацією щодо консервування сперми перед початком лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу доцетакселу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися.

Вміст алкоголю у цьому лікарському засобі та побічні ефекти цього препарату можуть порушувати здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У зв'язку з цим пацієнтів слід попередити про можливий вплив препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами і рекомендувати їм не займатися такими видами діяльності, якщо у них під час лікування виникатимуть зазначені побічні ефекти.

Спосіб застосування та дози.

Застосування доцетакселу повинно обмежуватися відділеннями, що спеціалізуються на цитотоксичній хіміотерапії. Доцетаксел слід застосовувати виключно під наглядом терапевта, компетентного у проведенні протиракової хіміотерапії.

Рекомендовані дози. При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, раку шлунка та раку голови та шиї можна застосовувати (якщо не протипоказано) премедикацію кортикостероїдами для перорального застосування, такими як дексаметазон у дозі 16 мг на добу (наприклад 8 мг двічі на день) протягом 3 днів; першу дозу приймають за 1 день до першого введення доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності доцетакселу можна профілактично застосовувати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

При лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози рекомендований режим премедикації пероральним дексаметазоном, враховуючи одночасне застосування преднізону чи преднізолону, має включати прийом 8 мг препарату за 12 годин, за 3 години та за 1 годину до початку першої інфузії доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

При лікуванні метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози рекомендований режим премедикації пероральним дексаметазоном, незалежно від одночасного застосування преднізону чи преднізолону, має включати прийом 8 мг препарату за 12 годин, за 3 години та за 1 годину до інфузії доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності доцетакселу можна профілактично застосовувати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

Доцетаксел вводиться інфузійно протягом однієї години кожні 3 тижні.

Рак молочної залози. Для ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів та без нього рекомендована доза доцетакселу становить

75 мг/м², яку вводять через 1 годину після застосування доксорубіцину (50 мг/м²) та циклофосаміду (500 мг/м²) кожні 3 тижні, всього 6 циклів (схема ТАС) (див. також підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Для лікування пацієнток з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу при монотерапії становить 100 мг/м². Як терапію першої лінії доцетаксел 75 мг/м² застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м²).

У комбінації з трастузумабом (що вводиться щотижня) доцетаксел застосовують у рекомендованій дозі 100 мг/м² кожні 3 тижні. В опорному клінічному дослідженні доцетакселу першу інфузію препарату проводили наступного дня після введення першої дози трастузумабу. В подальшому дози доцетакселу призначалися негайно після завершення інфузій трастузумабу, якщо щойно введений трастузумаб добре переносився хворим. Особливості дозування та способу призначення трастузумабу викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

У комбінації з капецитабіном доцетаксел застосовують в рекомендованій дозі 75 мг/м² кожні 3 тижні; капецитабін при цьому вводять у дозі 1250 мг/м² двічі на день (не пізніше ніж через 30 хв після їди) протягом 2 тижнів з подальшою 1-тижневою перервою. Особливості розрахунку дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» капецитабіну.

Недрібноклітинний рак легень. При лікуванні пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапію, рекомендовано застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м²,

одразу після чого вводять цисплатин 75 мг/м^2 протягом 30–60 хв. Для лікування пацієнтів, для яких раніше хіміотерапія препаратами на основі платини виявилася неуспішною, рекомендовано монотерапію доцетакселом у дозі 75 мг/м^2 .

Рак простати.

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 . При цьому безперервним курсом призначається також преднізон або преднізолон 5 мг двічі на день перорально (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні 3 тижні протягом 6 циклів. Преднізон або преднізолон можуть прийматися безперервно по 5 мг перорально двічі на добу.

Аденокарцинома шлунка. Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку вводять інфузійно протягом 1 години, одразу після чого призначають цисплатин 75 мг/м^2 інфузійно протягом 1–3 годин (обидва препарати застосовують лише в 1-й день циклу); негайно після закінчення введення цисплатину починають інфузію 5-фторурацилу ($750 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$), що продовжується безперервно 5 діб. Цей цикл повторюється кожні 3 тижні. При цьому пацієнти повинні отримувати премедикацію антиеметичними препаратами та відповідну гідратацію (отримувати достатньо рідини) на тлі введення цисплатину. Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності хіміотерапії потрібно профілактично застосовувати Г-КСФ (див. також підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Рак голови та шиї. Пацієнти повинні отримувати премедикацію антиеметичними препаратами та відповідну гідратацію (до та після введення цисплатину). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності хіміотерапії можна профілактично застосовувати Г-КСФ. Всі пацієнти, що брали участь у клінічних дослідженнях TAX 323 і TAX 324 в складі груп, яким призначали доцетаксел, отримували антибіотики з метою профілактики.

- Індукційна хіміотерапія, після якої призначають променеву терапію (згідно з даними дослідження TAX 323). Для індукційної хіміотерапії неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної плоскоклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу застосовують цисплатин у дозі 75 мг/м^2 інфузійно протягом 1–3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починають інфузію 5-фторурацилу ($750 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$), яка продовжується безперервно 5 діб. У такому режимі ці препарати призначають кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати променеву терапію.

- Індукційна хіміотерапія, після якої призначають хіміорадіотерапію (згідно з даними дослідження TAX 324). Для індукційної хіміотерапії місцевопрогресуючої СККГШ (технічно нерезектабельної, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку вводять інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу застосовують цисплатин 100 мг/м^2 інфузійно протягом 0,5–3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починають інфузію 5-фторурацилу ($1000 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$), яка продовжується безперервно 4 доби. В такому режимі ці препарати призначають кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати хіміорадіотерапію.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних «Загальних характеристиках лікарського засобу».

Корекція дози під час лікування.

Загальні принципи. Доцетаксел слід застосовувати за умови, що кількість нейтрофілів становить ≥ 1500 клітин/мм³. Якщо на тлі терапії доцетакселем або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³ протягом більше одного тижня, або виникають гострі тяжкі чи поступово наростають кумулятивні реакції з боку шкіри, або значно виражена периферична нейропатія, дозу доцетакселу слід зменшити з 100 до 75 мг/м² і/або з 75 до 60 мг/м². Якщо подібні реакції спостерігаються і на тлі прийому дози 60 мг/м², препарат слід відмінити.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози. Для пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію доцетакселем, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема ТАС), слід зважити доцільність первинної профілактики за допомогою Г-КСФ. Пацієнтам, у яких розвивається фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція, слід зменшити дозу доцетакселу до 60 мг/м² у всіх подальших циклах лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких розвинувся стоматит 3 або 4 ступеня вираженості, необхідно зменшити дозу доцетакселу до 60 мг/м².

У комбінації з цисплатином. Для пацієнтів, у яких під час попереднього курсу на тлі прийому доцетакселу в дозі 75 мг/м² в комбінації з цисплатином пік зниження рівня тромбоцитів був $< 25\,000$ клітин/мм³, для пацієнтів, у яких на тлі прийому доцетакселу розвинулася фебрильна нейтропенія, а також для пацієнтів, у яких виникли серйозні негематологічні прояви токсичності препарату, слід в наступних курсах зменшити дозу доцетакселу до 65 мг/м². Особливості корекції дози цисплатину викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» цисплатину.

У комбінації з капецитабіном. Особливості корекції дози капецитабіну викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» капецитабіну.

- Пацієнтам, у яких вперше виникли прояви токсичності II ступеня, що зберігаються і на час наступного введення доцетакселу/капецитабіну, лікування слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити із застосуванням 100 % початкової дози препаратів.
- Пацієнтам, у яких у будь-який час в ході циклу лікування вдруге виникли прояви токсичності II ступеня або вперше виникли прояви токсичності III ступеня, терапію слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити, застосовуючи доцетаксел у дозі 55 мг/м².
- У разі наступної появи токсичних явищ або якщо виникли прояви токсичності IV ступеня, лікування доцетакселем слід відмінити.

Особливості корекції дози трастузумабу викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

У комбінації з цисплатиною та 5-фторурацилом. У разі якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, дозу доцетакселу слід зменшити з 75 до 60 мг/м². Якщо і в подальшому розвиваються епізоди ускладненої нейтропенії, дозу препарату знижують з 60 до 45 мг/м². У разі якщо у пацієнта розвивається епізод тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості, дозу доцетакселу слід зменшити із 75 до 60 мг/м². Не можна повторювати курс терапії в наступних циклах, поки вміст нейтрофілів у крові не повернеться до рівня > 1500 клітин/мм³, тромбоцитів – до рівня > 100 000 клітин/мм³. Якщо прояви токсичності зберігаються і після цих заходів, необхідно відмінити терапію доцетакселом (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 12

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів для пацієнтів, які приймають комбінацію доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу

Прояви токсичності	Корекція доз
Діарея III ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.
Діарея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дози доцетакселу та 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: відмінити терапію.
Стоматит або інші запальні процеси слизових оболонок III ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Третій епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.
Стоматит або інші запальні процеси слизових оболонок IV ступеня тяжкості	Перший епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних «Загальних характеристиках лікарського засобу».

В опорних клінічних дослідженнях доцетакселу пацієнтам, у яких на тлі терапії СККГШ розвивалася ускладнена нейтропенія (в тому числі тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекційні захворювання), було рекомендовано застосовувати профілактично Г-КСФ (наприклад, з 6-ї по 15-у добу циклу) в усіх наступних циклах хіміотерапії.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу в умовах монотерапії цим препаратом у дозі 100 мг/м², для пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 раза порівняно з верхньою межею норми (ВМН), а також лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м². Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубіну (> ВМН) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 раза порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел взагалі не слід застосовувати, якщо немає нагальної

потреби.

В базовому клінічному дослідженні доцетакселу в комбінації з цисплатиною і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка серед критеріїв виключення з дослідження були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, білірубину – вище ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване. Препарат взагалі не слід застосовувати цій категорії хворих, якщо немає нагальної потреби.

Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях хворим із порушенням функції печінки немає.

Пацієнти літнього віку. Згідно з даними популяційного фармакокінетичного аналізу, особливих вказівок щодо застосування препарату пацієнтам літнього віку немає.

При комбінованому застосуванні доцетакселу з капецитабіном пацієнтам віком від 60 років рекомендовано зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (див. «Загальну характеристику лікарського засобу» капецитабіну).

Діти.

Таксотер® не рекомендований для застосування дітям через обмежену кількість доказових даних щодо безпеки і/або ефективності препарату для цієї категорії хворих.

Результати досліджень щодо ефективності та безпеки застосування Таксотеру® для лікування дітей не отримані.

Безпека та ефективність препарату Таксотер® для лікування карциноми носоглотки у дітей віком від 1 місяця до 18 років поки що не встановлені.

Немає значущих доказових даних про застосування препарату Таксотер® дітям для лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, карциноми шлунка, а також раку голови та шиї, за винятком низькодиференційованої карциноми носоглотки II і III типів.

Передозування. Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату.

Специфічний антидот доцетакселу дотепер невідомий. У разі передозування препарату необхідно госпіталізувати пацієнта у спеціалізоване відділення та проводити ретельний моніторинг життєвих функцій. При передозуванні слід очікувати на посилення побічних ефектів препарату. В першу чергу, передбачається розвиток таких розладів, як пригнічення функції кісткового мозку, периферичні нейротоксичні порушення та запалення слизових оболонок. Після встановлення факту передозування потрібно якнайшвидше ввести пацієнту терапевтичні дози Г-КСФ. Якщо є необхідність, вживають інших необхідних симптоматичних заходів.

Побічні реакції.

Зведені дані профілю безпеки препарату для всіх показань. Дані про побічні реакції, які було розцінено як імовірно пов'язані із застосуванням доцетакселу, були отримані з досліджень за участю таких пацієнтів:

- 1312 та 121 пацієнт, які отримували доцетаксел у формі монотерапії у дозах 100 мг/м² та 75 мг/м² відповідно;
- 258 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином;
- 406 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином;
- 92 пацієнти, які отримували доцетаксел у комбінації з трастузумабом;
- 255 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з капецитабіном;
- 332 пацієнти (TAX 327), які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням);
- 1276 пацієнтів (744 і 532 пацієнти у дослідженнях TAX 316 та GEICAM 9805 відповідно), які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням);
- 300 пацієнтів з аденокарциномою шлунка (221 пацієнт з частини дослідження у рамках III фази і 79 пацієнтів з частини дослідження у рамках II фази клінічного вивчення препарату), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням);
- 174 та 251 пацієнт з раком голови та шиї, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням).
- 545 пацієнтів [дослідження STAMPEDE], які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном та АДТ.

Ці реакції були описані з використанням загальних критеріїв токсичності Національного онкологічного інституту США [National Cancer Institute, NCI] (G3 – ступінь 3; G3/4 – ступінь вираженості 3–4; G4 – ступінь вираженості), символів кодування для словника термінів побічних реакцій (COSTART) і термінів Медичного словника нормативно-правової діяльності (MedDRA).

Частота розвитку побічних ефектів визначалася таким чином: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100 та < 1/10), нечасто (> 1/1000 та < 1/100), рідко (> 1/10 000 та < 1/1000), дуже рідко (<1/10 000), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

У складі кожної групи побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Найчастіші побічні реакції, що виникали на тлі монотерапії доцетакселом: нейтропенія (має оборотний та некумулятивний характер; медіана кількості днів до піка зниження кількості нейтрофілів у крові становить 7 днів; медіана тривалості тяжкої нейтропенії (< 500 клітин/мм³) становить 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея, астенія. Вираженість

побічних явищ, обумовлених застосуванням доцетакселу, може зростати при комбінуванні препарату з іншими засобами для хіміотерапії.

При застосуванні комбінації доцетакселу з трастузумабом побічні ефекти (будь-якого ступеня) спостерігалися у ≥ 10 % пацієнтів. Порівняно з монотерапією доцетакселом, така комбінація збільшувала частоту серйозних побічних ефектів (40 проти 31 %) та частоту побічних ефектів IV ступеня (34 проти 23 %).

Найбільш часті (≥ 5 %) побічні ефекти комбінації доцетакселу з капецитабіном, що спостерігалися у клінічному дослідженні III фази у пацієнток з раком молочної залози, для яких попередня терапія антрациклінами виявилася неефективною, представлені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» капецитабіну.

Для комбінації з АДТ та з преднізоном або преднізолоном (дослідження STAMPEDE) представлено побічні явища, що виникають протягом 6 циклів лікування доцетакселом та реєструються щонайменше на 2 % частіше в групі лікування доцетакселом порівняно з контрольною групою, з використанням шкали оцінювання CTCv4 (Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій)

При застосуванні доцетакселу найчастіше спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

Розлади з боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, як правило, розвивалися протягом декількох хвилин після початку інфузії доцетакселу і за ступенем тяжкості коливалися від легких до помірних. Найчастіше повідомлялося про такі симптоми, як почервоніння шкіри, висипання (зі свербіжем шкіри або без нього), відчуття стиснення у грудях, біль у спині, задишка, гарячка або озноб. Тяжкі побічні реакції проявлялися у вигляді артеріальної гіпотензії і/або бронхоспазму або генералізованого висипання/еритеми (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нервової системи. Розвиток тяжких периферичних нейротоксичних реакцій вимагає зменшення дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Прояви нейросенсорних реакцій легкого та помірного ступенів включали парестезію, дизестезію або больові відчуття, в тому числі відчуття печіння. Нейромоторні реакції проявлялися загальною слабкістю.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Спостерігалися оборотні реакції з боку шкіри, які за тяжкістю, як правило, були легкими або помірними. Ці реакції проявлялися висипанням, в тому числі локалізованим на стопах та кистях рук (включаючи тяжкий долонно-подошовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітці, яке часто супроводжувалося свербіжем. Найчастіше висипання з'являлося протягом тижня після інфузії доцетакселу. Рідше зустрічалися тяжкі прояви, наприклад висипання з подальшою десквамацією епітелію, що іноді обумовлювало необхідність переривання лікування чи повної відміни доцетакселу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Серйозні ураження нігтів проявлялися гіпо- чи гіперпігментацією, а в деяких випадках – болем та оніхолізісом.

Загальні порушення та місцеві реакції. Реакції у місці введення препарату були переважно легкими та проявлялися гіперпігментацією, запаленням, почервонінням чи сухістю шкіри, флебітом чи екстравазацією та набряком вени, через яку проводилася інфузія препарату.

Випадки затримки рідини в організмі включали такі явища, як периферичні набряки, рідше – плевральний чи перикардальний випіт, асцит та збільшення маси тіла. Периферичні набряки найчастіше починалися з нижніх кінцівок та могли ставати генералізованими, обумовлюючи зростання загальної маси тіла на 3 кг і більше. Затримка рідини має кумулятивний характер і щодо частоти розвитку цього побічного явища, і щодо ступеня його вираженості (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату Таксотер® як монотерапії у дозі 100 мг/м²

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %; у тому числі сепсис і пневмонія, летальні – у 1,7 % випадків). Часто: інфекції, асоційовані з нейтропенією G4 (G3/4: 4,6 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 76,4 %); анемія (G3/4: 8,9 %); фебрильна нейтропенія. Часто: тромбоцитопенія (G4: 0,2 %).

Розлади з боку імунної системи. Дуже часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 5,3 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія.

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3: 4,1 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 4 %); дисгевзія (тяжка: 0,07 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 0,7 %). Нечасто: серцева недостатність.

Розлади з боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; геморагічні ускладнення.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Дуже часто: задишка (тяжка: 2,7 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: стоматит (G3/4: 5,3 %); діарея (G3/4: 4 %); нудота (G3/4: 4 %); блювання (G3/4: 3 %). Часто: запори (тяжкі: 0,2 %); біль у животі (тяжкий: 1 %); шлунково-кишкові кровотечі (тяжкі: 0,3 %). Нечасто: езофагіт (тяжкий: 0,4 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; шкірні реакції (G3/4: 5,9 %); ураження нігтів (тяжкі: 2,6 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (тяжка: 1,4 %). Часто: артралгія.

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: затримка рідини в організмі (тяжка: 6,5 %); астенія (тяжка: 11,2 %); біль. Часто: місцеві реакції після введення препарату; некардальний біль у грудях (тяжкий: 0,4 %).

Результати досліджень. Часто: G3/4 підвищений рівень білірубіну крові (< 5 %); G3/4 підвищений рівень лужної фосфатази (< 4 %); G3/4 підвищений рівень АСТ (< 3 %); G3/4 підвищений рівень АЛТ (< 2 %).

-

Опис окремих побічних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату Таксотер⁰ у дозі 100 мг/м² як монотерапії

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Рідко: кровотечі або крововиливи на фоні тромбоцитопенії III/IV ступеня.

Розлади з боку нервової системи. Відомі дані щодо оборотності процесу ураження нервової системи у 35,3 % пацієнтів, у яких таке ураження розвинулося після монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м². Ці розлади спонтанно зникли протягом 3 місяців.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже рідко: відомий один випадок розвитку необоротної алопеції в кінці дослідження. 73 % реакцій з боку шкіри зникали протягом 21-ї доби.

Загальні порушення та місцеві реакції. Середня кумулятивна доза до відміни препарату становила більше ніж 1000 мг/м², а середній час до оборотного розвитку затримки рідини в організмі – 16,4 тижня (діапазон: від 0 до 42 тижнів). Розвиток затримки рідини середнього та важкого ступенів спостерігався пізніше у пацієнтів, що отримали премедикацію (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м²), порівняно із пацієнтами, яким премедикація не проводилася (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м²); однак повідомлялося про декілька випадків появи цього побічного явища під час ранніх курсів терапії.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень при застосуванні препарату Таксотер[®] як монотерапії у дозі 75 мг/м²

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 5 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 54,2 %); анемія (G3/4: 10,8 %); тромбоцитопенія (G4: 1,7 %). Часто: фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Часто: реакції гіперчутливості (тяжких не було).

Метаболічні та аліментарні розлади. Часто: анорексія.

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,8 %). Часто: периферична моторна нейропатія (G3/4: 2,5 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (тяжких не було).

Розлади з боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 3,3 %); стоматит (G3/4: 1,7 %); блювання (G3/4: 0,8 %); діарея (G3/4: 1,7 %). Часто: запори.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; шкірні реакції (G3/4: 0,8

%). Часто: ураження нігтів (тяжкі: 0,8 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: міалгія.

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астения (тяжка: 12,4 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,8 %); біль.

Результати досліджень. Часто: G3/4 підвищений рівень білірубину крові (< 2 %).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² в комбінації з доксорубіцином

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 7,8 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 91,7 %); анемія (G3/4: 9,4 %); фебрильна нейтропенія; тромбоцитопенія (G4: 0,8 %).

Розлади з боку імунної системи. Часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 1,2 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Часто: анорексія.

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3: 0,4 %). Часто: периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %).

Розлади з боку серця. Часто: серцева недостатність; аритмія (тяжких не було).

Розлади з боку судин. Нечасто: артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 7,8 %); діарея (G3/4: 6,2 %); блювання (G3/4: 5 %); запори.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,4 %); шкірні реакції (тяжких не було).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: міалгія.

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астения (тяжка: 8,1 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 1,2 %); біль. Часто: місцеві реакції після введення препарату.

Результати досліджень. Часто: G3/4 підвищений рівень білірубину крові (< 2,5 %);

G3/4 підвищений рівень лужної фосфатази (< 2,5 %). Нечасто: G3/4 підвищений рівень АСТ (< 1 %); G3/4 підвищений рівень АЛТ (< 1 %).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 51,5 %); анемія (G3/4: 6,9 %); тромбоцитопенія (G4: 0,5 %). Часто: фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Дуже часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 2,5 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія.

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3: 3,7 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 2 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 0,7 %). Нечасто: серцева недостатність.

Розлади з боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія (G3/4: 0,7 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 9,6 %); блювання (G3/4: 7,6 %); діарея (G3/4: 6,4 %); стоматит (G3/4: 2 %). Часто: запори.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,7 %); шкірні реакції (G3/4: 0,2 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (тяжка: 0,5 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астенія (тяжка: 9,9 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,7 %); гарячка (G3/4: 1,2 %). Часто: місцеві реакції після введення препарату; біль.

Результати досліджень. Часто: G3/4 підвищений рівень білірубіну крові (2,1 %), G3/4 підвищений рівень АЛТ (1,3 %). Нечасто: G3/4 підвищений рівень АСТ (0,5 %), G3/4 підвищений рівень лужної фосфатази (0,3 %).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3/4: 32 %); фебрильна нейтропенія (у тому числі нейтропенія, асоційована з гарячкою і прийомом антибіотиків) або нейтропенічний сепсис.

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія.

Розлади з боку психіки. Дуже часто: безсоння.

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: парестезія; головний біль; дисгевзія; гіпестезія.

Розлади з боку серця. Часто: серцева недостатність.

Розлади з боку органів зору. Дуже часто: підвищена сльозотеча, кон'юнктивіт.

Розлади з боку судин. Дуже часто: лімфоедема.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Дуже часто: носові кровотечі; фаринголарингеальний біль; назофарингіт; задишка; кашель; ринорея.

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота; діарея; блювання; запори; стоматит; диспепсія; біль у животі.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; еритема; висипання; ураження нігтів.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія; артралгія; біль у кінцівках; біль у кістках; біль у спині.

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астения; периферичні набряки; гарячка; підвищена втомлюваність; запалення слизових оболонок; біль; гостре респіраторне захворювання; біль у грудях; озноб. Часто: летаргія.

Результати досліджень. Дуже часто: збільшення маси тіла.

-

Опис окремих побічних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: гематологічна токсичність комбінованої терапії трастузумабом та доцетакселом зростала порівняно з монотерапією доцетакселом (32 % випадків розвитку нейтропенії III/IV ступеня проти 22 %, якщо використовувати критерії NCI-CTC [National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; Загальноприйняті критерії токсичності Національного інституту раку США]). Слід звернути увагу, що частота розвитку цього побічного явища у даної категорії пацієнтів може бути недооціненою, оскільки навіть при монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м² нейтропенія, згідно з існуючими даними, виникає у 97 % пацієнтів, при цьому у 76 % – IV ступеня (відповідно до пікового зниження рівня нейтрофілів у крові). Частота розвитку фебрильної нейтропенії або нейтропенічного сепсису також зростає у пацієнтів, які приймають комбінацію герцептину та доцетакселу (23 % проти 17 % порівняно з пацієнтами, що знаходяться на монотерапії доцетакселом).

Розлади з боку серця. Симптомна серцева недостатність була виявлена у 2,2 % пацієнтів, які приймали комбінацію трастузумабу та доцетакселу, порівняно з 0 % випадків цього побічного явища у пацієнтів, що знаходилися на монотерапії. У групі дослідження, в якій призначали комбінацію доцетакселу та трастузумабу, 64 % пацієнтів у попередніх курсах лікування отримували антрацикліни як ад'ювантну терапію, тоді як у групі, якій призначали монотерапію доцетакселом, антрацикліни отримували 55 % пацієнтів.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком молочної залози при застосуванні препарату

Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном

Інфекційні та паразитарні захворювання. Часто: кандидоз слизової оболонки порожнини рота (G3/4: < 1 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3/4: 63 %); анемія (G3/4: 10 %). Часто: тромбоцитопенія (G3/4: 3 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 1 %); зниження апетиту. Часто: зневоднення (G3/4: 2 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: дисгевзія (G3/4: < 1 %); парестезія (G3/4: < 1 %). Часто: запаморочення; головний біль (G3/4: < 1 %); периферична нейропатія.

Розлади з боку органів зору. Дуже часто: підвищена сльозотеча.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Дуже часто: фаринголарингеальний біль (G3/4: 2 %). Часто: задишка (G3/4: 1 %); кашель (G3/4: < 1 %); носові кровотечі (G3/4: < 1 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: стоматит (G3/4: 18 %); діарея (G3/4: 14 %); нудота (G3/4: 6 %); блювання (G3/4: 4 %); запори (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 2 %); диспепсія. Часто: біль у верхніх відділах живота; сухість у роті.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: долонно-подошовний синдром (G3/4: 24 %); алопеція (G3/4: 6 %); ураження нігтів (G3/4: 2 %). Часто: дерматит; еритематозні висипання (G3/4: < 1 %); зміна кольору нігтів; оніхолізис (G3/4: 1 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (G3/4: 2 %); артралгія (G3/4: 1 %). Часто: біль у кінцівках (G3/4: < 1 %); біль у спині (G3/4: 1 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астенія (G3/4: 3 %); гарячка (G3/4: 1 %); підвищена втомлюваність/ загальна слабкість (G3/4: 5 %); периферичні набряки (G3/4: 1 %). Часто: Летаргія; біль.

Результати досліджень. Часто: зменшення маси тіла; підвищений рівень білірубіну крові (G3/4: 9 %).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком передміхурової залози при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 3,3 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3/4: 32 %); анемія (G3/4: 4,9 %). Часто: тромбоцитопенія (G3/4: 0,6 %); фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %); дисгевзія (G3/4: 0 %). Часто: периферична моторна нейропатія (G3/4: 0 %).

Розлади з боку органів зору. Часто: підвищена сльозотеча (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку серця. Часто: погіршення функції лівого шлуночка (G3/4: 0,3 %).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Часто: носові кровотечі (G3/4: 0 %); задишка (G3/4: 0,6 %); кашель (G3/4: 0 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 2,4 %); діарея (G3/4: 1,2 %); стоматит/фарингіт (G3/4: 0,9 %); блювання (G3/4: 1,2 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; ураження нігтів (тяжких не було). Часто: висипання зі злущуванням (G3/4: 0,3 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: артралгія (G3/4: 0,3 %); міалгія (G3/4: 0,3 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: підвищена втомлюваність (G3/4: 3,9 %);

затримка рідини в організмі (тяжка: 0,6 %).

Опис побічних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів з місцевопоширеним (або метастатичним) гормоночутливим раком передміхурової залози з високим ступенем ризику при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном та АДТ (дослідження STAMPEDE)

Порушення з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3-4: 12 %), анемія, фебрильна нейтропенія (G3-4: 15 %).

Порушення з боку імунної системи. Часто: гіперчутливість (G3-4: 1 %).

Порушення з боку ендокринної системи. Часто: цукровий діабет (G3-4: 1 %).

Порушення з боку обміну речовин і харчування. Часто: втрата апетиту.

Порушення психіки. Дуже часто: безсоння (G3: 1 %).

Порушення з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія ($\geq$ G3:

2 %)^a, головний біль. Часто: запаморочення.

Порушення з боку органів зору. Часто: нечіткість зору.

Порушення з боку серця. Часто: гіпотензія (G3: 0 %).

Респіраторні, торакальні та середостінні розлади. Дуже часто: задишка (G3: 1 %), кашель (G3: 0 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (G3: 1 %). Часто: фарингіт (G3: 0 %).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: діарея (G3: 3 %), стоматит (G3: 0 %), запор (G3: 0 %), нудота (G3: 1 %), диспепсія, біль у животі (G3: 0 %), метеоризм. Часто: блювання (G3: 1 %).

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин. Дуже часто: алопеція (G3: 3 %)^a, зміни нігтів (G3: 1 %). Часто: висип.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія.

Загальні розлади та реакції в місці введення. Дуже часто: летаргія (G3-4: 2 %), грипоподібні симптоми (G3: 0 %), астенія (G3: 0 %), затримка рідини в організмі. Часто: лихоманка (G3: 1 %), кандидоз ротової порожнини, гіпокальціємія (G3: 0 %), гіпофосфатемія (G3-4: 1 %), гіпокаліємія (G3: 0 %).

Побічні реакції, зареєстровані при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом як ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли (дослідження TAX 316) та без них (дослідження GEICAM 9805) – зведені дані

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 2,4 %);

нейтропенічні інфекції (G3/4: 2,6 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: анемія (G3/4: 3 %); нейтропенія

(G3/4: 59,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 1,6 %); фебрильна нейтропенія (G3/4: НЗ).

Розлади з боку імунної системи. Часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 1,5 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: дисгевзія (G3/4: 0,6 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: < 0,1 %). Часто: периферична моторна нейропатія (G3/4: 0 %). Нечасто: синкопе (G3/4: 0 %); прояви нейротоксичності (G3/4: 0 %); сонливість (G3/4: 0 %).

Розлади з боку органів зору. Дуже часто: кон'юнктивіт (G3/4: < 0,1 %). Часто: підвищена сльозотеча (G3/4: < 0,1 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 0,2 %).

Розлади з боку судин. Дуже часто: відчуття приливів (G3/4: 0,5 %). Часто: артеріальна гіпотензія (G3/4: 0 %); флебіт (G3/4: 0 %). Нечасто: лімфоедема (G3/4: 0 %).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Часто:

кашель (G3/4: 0 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 5,0 %); стоматит (G3/4: 6,0 %); блювання (G3/4: 4,2 %); діарея (G3/4: 3,4 %); запори (G3/4: 0,5 %). Часто: біль у животі (G3/4: 0,4 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (стійка: < 3 %); шкірні прояви токсичності (G3/4: 0,6 %); ураження нігтів (G3/4: 0,4 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (G3/4: 0,7 %); артралгія (G3/4: 0,2 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: астенія (G3/4: 10 %); гарячка (G3/4: НЗ); периферичні набряки (G3/4: 0,2 %).

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Дуже часто: аменорея (G3/4: НЗ).

Результати досліджень. Часто: збільшення маси тіла (G3/4: 0 %); зменшення маси тіла (G3/4: 0,2 %).

Опис окремих побічних реакцій, зареєстрованих при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом як ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли (дослідження TAX 316) та без них (дослідження GEICAM 9805).

Розлади з боку нервової системи. У дослідженні TAX316 периферична сенсорна нейропатія почалася під час періоду лікування та утримувалася протягом подальшого спостереження у 84 пацієток (11,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 15 пацієток (2 %) в групі застосування схеми ФАС. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) периферична сенсорна нейропатія утримувалася у 10 пацієток (1,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 2 пацієток (0,3 %) в групі застосування схеми ФАС.

У дослідженні GEICAM 9805 периферична сенсорна нейропатія, яка почалася під час періоду лікування, утримувалася протягом подальшого спостереження у 10 пацієток (1,9 %) в групі застосування схеми ТАС і у 4 пацієток (0,8 %) в групі застосування схеми ФАС. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) периферична сенсорна нейропатія утримувалася у 3 пацієток (0,6 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 пацієтки (0,2 %) в групі застосування схеми ФАС.

Розлади з боку серця. У дослідженні TAX 316 у 26 пацієнтів (3,5 %) в групі застосування схеми ТАС і у 17 пацієнтів (2,3 %) в групі застосування схеми ФАС розвинулася застійна серцева недостатність (ЗСН). В усіх пацієнтів, за винятком одного пацієнта в кожній з груп, ЗСН була діагностована через більш ніж 30 днів після початку лікування. 2 пацієнти в групі застосування схеми ТАС і 4 пацієнти в групі застосування схеми ФАС померли через серцеву недостатність.

У дослідженні GEICAM 9805 під час періоду подальшого спостереження у 3 пацієток (0,6 %) в групі застосування схеми ТАС і у 3 пацієток (0,6 %) в групі застосування схеми ФАС розвинулася застійна серцева недостатність.

На кінець періоду подальшого спостереження (фактична медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) у жодної з пацієнток в групі застосування схеми ТАС не спостерігалось застійної серцевої недостатності і 1 пацієнтка в групі застосування схеми ТАС померла через дилатаційну кардіоміопатію, а в групі застосування схеми FAS застійна серцева недостатність утримувалася у 1 пацієнтки (0,2 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. У дослідженні TAX316 алопеція, яка утримувалася у період подальшого спостереження, відмічалася у 687 з 744 пацієнток (92,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 645 з 736 пацієнток (87,6 %) в групі застосування схеми FAS.

На кінець періоду подальшого спостереження (фактична медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) алопеція утримувалася у 29 пацієнток в групі застосування схеми ТАС (3,9 %) і у 16 пацієнток в групі застосування схеми FAS (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 алопеція, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження, відмічалася у 49 пацієнток (9,2 %) в групі застосування схеми ТАС і у 35 пацієнток (6,7 %) в групі застосування схеми FAS. Алопеція, пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату, почалася або посилилася під час періоду подальшого спостереження у 42 пацієнток (7,9 %) в групі застосування схеми ТАС і у 30 пацієнток (5,8 %) в групі застосування схеми FAS.

На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) алопеція утримувалася у 3 пацієнток (0,6 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 пацієнтки (0,2 %) в групі застосування схеми FAS.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз. У дослідженні TAX316 аменорея, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження після закінчення хіміотерапії, відмічалася у 202 з 744 пацієнток (27,2 %) в групі застосування схеми ТАС і у 125 з 736 пацієнток (17,0 %) в групі застосування схеми FAS. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) аменорея утримувалася у 121 з 744 пацієнток (16,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 86 пацієнток (11,7 %) в групі застосування схеми FAS.

У дослідженні GEICAM 9805 аменорея, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження, відмічалася у 18 пацієнток (3,4 %) в групі застосування схеми ТАС і у 5 пацієнток (1,0 %) в групі застосування схеми FAS. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) аменорея утримувалася у 7 пацієнток (1,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 4 пацієнток (0,8 %) в групі застосування схеми FAS.

Загальні розлади та реакції у місці введення. У дослідженні TAX316 периферичні набряки, які почалися під час періоду лікування і утримувалися протягом подальшого спостереження після закінчення хіміотерапії, відмічалися у 119 з 744 пацієнток (16,0 %) в групі застосування схеми ТАС і у 23 з 736 пацієнток (3,1 %) в групі застосування схеми FAS. На кінець періоду подальшого спостереження (фактична медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) периферичні набряки утримувалися у 19 пацієнток (2,6 %) в групі застосування схеми ТАС і у 4 пацієнток (0,5 %) в групі застосування схеми FAS.

У дослідженні TAX316 лімфатичні набряки, які почалися під час періоду лікування і утримувалися протягом подальшого спостереження після закінчення хіміотерапії, відмічалися у 11 з 744 пацієнток (1,5 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 з 736 пацієнток (0,1 %) в групі застосування схеми FAS. На кінець періоду подальшого спостереження (фактична медіана

тривалості подальшого спостереження становила 8 років) лімфатичні набряки утримувалися у 6 пацієнток (0,8 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 пацієнтки (0,1 %) в групі застосування схеми FАС.

У дослідженні ТАС316 астения, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження після закінчення хіміотерапії, відмічалася у 236 з 744 пацієнток (31,7 %) в групі застосування схеми ТАС і у 180 з 736 пацієнток (24,5 %) в групі застосування схеми FАС. На кінець періоду подальшого спостереження (фактична медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) астения утримувалася у 29 пацієнток (3,9 %) в групі застосування схеми ТАС і у 16 пацієнток (2,2 %) в групі застосування схеми FАС.

У дослідженні GEICAM 9805 периферичні набряки, які почалися під час періоду лікування, утримувалися протягом подальшого спостереження у 4 пацієнток (0,8 %) в групі застосування схеми ТАС і у 2 пацієнток (0,4 %) в групі застосування схеми FАС. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 10 років і 5 місяців) у жодної з пацієнток (0 %) в групі застосування схеми ТАС не спостерігалось периферичних набряків, а в групі застосування схеми FАС периферичні набряки утримувалися у 1 пацієнтки (0,2 %). Лімфатичні набряки, які почалися під час періоду лікування, утримувалися протягом подальшого спостереження у 5 пацієнток (0,9 %) в групі застосування схеми ТАС і у 2 пацієнток (0,4 %) в групі застосування схеми FАС. На кінець періоду подальшого спостереження лімфатичні набряки утримувалися у 4 пацієнток (0,8 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 пацієнтки (0,2 %) в групі застосування схеми FАС.

Астения, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження, відмічалася у 12 пацієнток (2,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 4 пацієнток (0,8 %) в групі застосування схеми FАС. На кінець періоду подальшого спостереження астения утримувалася у 2 пацієнток (0,4 %) в групі застосування схеми ТАС і у 2 пацієнток (0,4 %) в групі застосування схеми FАС.

Гострий лейкоз/мієлодиспластичний синдром. Протягом 10 років подальшого спостереження у рамках дослідження ТАС 316 гострий лейкоз був виявлений у 3 з 744 пацієнток (0,4 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 з 736 пацієнток (0,1 %) в групі застосування схеми FАС. Протягом періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) від гострого мієлолейкозу померли 1 пацієнтка (0,1 %) в групі застосування схеми ТАС і 1 пацієнтка (0,1 %) в групі застосування схеми FАС. Мієлодиспластичний синдром був діагностований у 2 з 744 пацієнток (0,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 1 з 736 пацієнток (0,1 %) в групі застосування схеми FАС.

Після 10 років подальшого спостереження у дослідженні GEICAM 9805 гострий лейкоз виник у 1 з 532 (0,2 %) пацієнток в групі застосування схеми ТАС. В групі застосування схеми FАС жодних випадків не спостерігалось.

У жодного пацієнта з усіх груп лікування не діагностовано мієлодиспластичного синдрому.

Нейтропенічні ускладнення. У таблиці 13 показано, що частота виникнення нейтропенії IV ступеня, фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції у пацієнтів, які проходили первинну профілактику Г-КСФ, знизилась після того, як така профілактика стала обов'язковою у групі ТАС дослідження GEICAM.

Нейтропенічні ускладнення у пацієнтів, які приймали ТАС з первинною профілактикою за допомогою Г-КСФ чи без такої профілактики (дослідження GEICAM 9805)

Ускладнення	Без первинної профілактики за допомогою Г-КСФ (n = 111) n (%)	З первинною профілактикою за допомогою Г-КСФ (n = 421) n (%)
Нейтропенія (IV ступеня)	104 (93,7)	135 (32,1)
Фебрильна нейтропенія	28 (25,2)	23 (5,5)
Нейтропенічна інфекція	14 (12,6)	21 (5,0)
Нейтропенічна інфекція (III-IV ступеня)	2 (1,8)	5 (1,2)

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з аденокарциномою шлунка при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: нейтропенічні інфекції, інфекційні захворювання (G3/4: 11,7 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: анемія (G3/4: 20,9 %), нейтропенія (G3/4: 83,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 8,8 %); фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Дуже часто: реакції гіперчутливості (G3/4: 1,7 %).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 11,7 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 8,7 %). Часто: запаморочення (G3/4: 2,3 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 1,3 %).

Розлади з боку органів зору. Часто: підвищена сльозотеча (G3/4: 0 %).

Розлади з боку органів слуху та рівноваги. Часто: погіршення слуху (G3/4: 0 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 1,0 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: діарея (G3/4: 19,7 %), нудота (G3/4: 16 %), стоматит (G3/4: 23,7 %), блювання (G3/4: 14,3 %). Часто: запори (G3/4: 1,0 %), біль у животі (G3/4: 1,0 %), езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,7 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 4,0 %). Часто: висипання зі свербіжем (G3/4: 0,7 %), ураження нігтів (G3/4: 0,7 %), посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: летаргія (G3/4: 19,0 %), гарячка (G3/4: 2,3 %), затримка рідини в організмі (тяжка/небезпечна для життя: 1 %).

Опис окремих побічних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів з аденокарциномою шлунка при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися у 17,2 % та 13,5 % пацієнтів відповідно, якщо не враховувати, чи застосовували Г-КСФ. Г-КСФ призначали з метою вторинної профілактики у 19,3 % пацієнтів (10,7 % всіх проведених циклів хіміотерапії). Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвинулися відповідно у 12,1 % та 3,4 % пацієнтів, що отримували Г-КСФ, і в

15,6 % та 12,9 % пацієнтів, яким профілактика за допомогою Г-КСФ не проводилася (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з раком голови та шиї при застосуванні препарату Таксотер® у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.

Індукційна хіміотерапія з подальшим застосуванням променевої терапії (дослідження TAX 323)

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 6,3 %), нейтропенічні інфекції.

Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кістки та поліпи). Часто: біль, обумовлений злоякісною пухлиною (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3/4: 76,3 %), анемія (G3/4: 9,2 %), тромбоцитопенія (G3/4: 5,2 %). Часто: фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Часто: реакції гіперчутливості (тяжких не було).

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: дисгевзія/паросмія, периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,6 %). Часто: запаморочення.

Розлади з боку органів зору. Часто: підвищена сльозотеча, кон'юнктивіт.

Ураження органів слуху та рівноваги. Часто: погіршення слуху.

Розлади з боку серця. Часто: ішемія міокарда (G3/4: 1,7 %). Нечасто: аритмія (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку судин. Часто: ураження вен (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 0,6 %), стоматит (G3/4: 4,0 %), діарея (G3/4: 2,9 %), блювання (G3/4: 0,6 %). Часто: запори, езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,6 %), біль у животі; диспепсія; шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 10,9 %). Часто: висипання зі свербіжем, підвищена сухість шкіри, посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0,6 %).

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: міалгія (G3/4: 0,6 %). Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: летаргія (G3/4: 3,4 %), гарячка (G3/4: 0,6 %), затримка рідини в організмі, набряки.

Результати досліджень. Часто: збільшення маси тіла.

-

Індукційна хіміотерапія з подальшим застосуванням (дослідження TAX 324)

Інфекційні та паразитарні захворювання. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4:

3,6 %). Часто: нейтропенічні інфекції.

Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кістки та поліпи). Часто: біль, обумовлений злоякісною пухлиною (G3/4: 1,2 %).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G3/4: 83,5 %), анемія (G3/4: 12,4 %), тромбоцитопенія (G3/4: 4,0 %), фебрильна нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи. Нечасто: реакції гіперчутливості.

Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто: анорексія (G3/4: 12,0 %).

Розлади з боку нервової системи. Дуже часто: дистевзія/паросмія (G3/4: 0,4 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %). Часто: запаморочення (G3/4: 2,0 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %).

Розлади з боку органів зору. Часто: підвищена сльозотеча. Нечасто: кон'юнктивіт.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги. Дуже часто: погіршення слуху (G3/4: 1,2 %).

Розлади з боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 2,0 %). Нечасто: ішемія міокарда.

Розлади з боку судин. Нечасто: ураження вен.

Розлади з боку травної системи. Дуже часто: нудота (G3/4: 13,9 %), стоматит (G3/4: 20,7 %), блювання (G3/4: 8,4 %), діарея (G3/4: 6,8 %), езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 12,0 %), запори (G3/4: 0,4 %). Часто: диспепсія (G3/4: 0,8 %), біль у шлунку та кишечнику (G3/4: 1,2),

шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,4 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 4,0 %), висипання зі свербіжем. Часто: підвищена сухість шкіри, посилене злущування шкірного епітелію.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: міалгія (G3/4: 0,4 %).

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часто: летаргія (G3/4: 4,0 %), гарячка (G3/4:

3,6 %), затримка рідини в організмі (G3/4: 1,2 %), набряки (G3/4: 1,2 %).

Результати досліджень. Дуже часто: зменшення маси тіла. Нечасто: збільшення маси тіла.

-

Дані постмаркетингового спостереження.

Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи). Прийом доцетакселу в комбінації з іншими протипухлинними засобами лікування, для яких відомий зв'язок з виникненням другого первинного злоякісного захворювання, асоціювався з випадками розвитку другого первинного злоякісного захворювання (частота невідома), в тому числі гострого мієлолейкозу, мієлодиспластичного синдрому і неходжкінської лімфоми. У опорних клінічних дослідженнях у пацієнтів з раком молочної залози на фоні застосування схеми ТАС відмічалися випадки виникнення гострого мієлолейкозу і мієлодиспластичного синдрому (частота невідома).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку та інші гематологічні побічні ефекти. Були також повідомлення про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, часто в асоціації із сепсисом або поліорганною недостатністю.

Розлади з боку імунної системи. Повідомлялося про кілька випадків розвитку анафілактичного шоку, іноді летального.

Повідомлялося про реакції гіперчутливості (частота невідома) на фоні прийому доцетакселу у пацієнтів, у яких раніше виникали реакції гіперчутливості на паклітаксел.

Розлади з боку нервової системи. Призначення доцетакселу обумовило рідкісні випадки розвитку судом або минущої втрати свідомості. Ці реакції іноді спостерігалися під час інфузії препарату.

Розлади з боку органів зору. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки минулих порушень зору (спалахи, миготіння світла перед очима, скотоми), що, як правило, розвивалися під час інфузії препарату і супроводжувалися реакціями гіперчутливості. Ці розлади самостійно проходили після припинення інфузії. Були повідомлення про рідкісні випадки із супутнім кон'юнктивітом або без нього, що розвивалися як наслідок обструкції слізної протоки та обумовлювали посилену сльозотечу.

У пацієнтів, які отримували доцетаксел, спостерігалися випадки кістоподібного набряку макули (КНМ).

Розлади з боку органів слуху та рівноваги. Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку ототоксичності, погіршення і/або втрати слуху.

Розлади з боку серця. Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку інфаркту міокарда.

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінованих схемах разом з доксорубіцином, 5-

фторурацилом та/або циклофосфамідом, повідомлялося про випадки розвитку шлуночкових аритмій, в тому числі шлуночкової тахікардії (частота невідома), іноді летальної.

Розлади з боку судин. Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку венозних тромбоемболічних порушень.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Повідомлялося про рідкісні випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціального захворювання легень, фіброзу легень та дихальної недостатності, які іноді були летальними. У пацієнтів, які отримували супутню променеву терапію, спостерігалися рідкісні випадки променевого пневмоніту.

Розлади з боку травної системи. Повідомлялося про рідкісні випадки ентероколіту, в тому числі коліту, ішемічного коліту та нейтропенічного ентероколіту, з потенційним летальним наслідком (частота невідома).

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку зневоднення як наслідку шлунково-кишкових розладів, в тому числі ентероколіту та перфорацій травного тракту. Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

Гепатобіліарні розлади. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку гепатиту, іноді летального (переважно у пацієнтів, що мали печінкову дисфункцію ще до початку хіміотерапії).

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів. Повідомлялося про випадки дисфункції нирок та ниркової недостатності. Приблизно у 20 % цих випадків не було виявлено жодних факторів ризику розвитку гострої ниркової недостатності, таких як супутнє застосування нефротоксичних лікарських засобів або шлунково-кишкові розлади.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку на тлі прийому доцетакселу системного червоного вовчака та випадки тяжких шкірних побічних реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзентематозний пустульоз. У деяких випадках розвиток цих побічних явищ могли обумовлювати супутні фактори. Були повідомлення також про розвиток на тлі прийому доцетакселу склеродермоподібних уражень, яким зазвичай передували периферичний лімфатичний набряк. Повідомлялося про випадки стійкої алопеції (частота невідома).

Загальні розлади та місцеві реакції. Повідомлялося про рідкісні випадки появи феномену повернення променевої реакції (гострі променеві реакції на тлі хіміотерапії, що проводиться через кілька тижнів, місяців або років після променевої терапії).

Повідомлялося про випадки розвитку рецидивної реакції в місці ін'єкції (рецидив реакції шкіри у місці, в якому раніше відмічалася екстравазація, після введення доцетакселу в іншу ділянку), проведеної в ділянку, на якій раніше відмічалася екстравазація (частота невідома).

Затримка рідини в організмі не супроводжувалася гострими епізодами олігурії або артеріальної гіпотензії.

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку зневоднення та набряку легень.

Метаболічні та аліментарні розлади. Повідомлялося про випадки порушення електролітної

рівноваги. Повідомлялося про випадки гіпонатріємії, головним чином асоційовані із дегідратацією, блюванням та пневмонією. Спостерігалися гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, як правило, при шлунково-кишкових розладах, особливо при діареї. Повідомлялося про синдром лізису пухлин, потенційно летальний (частота невідома).

Розлад опорно-рухового апарату. Повідомлялося про міозит у зв'язку із застосуванням доцетакселу (частота невідома).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу регуляторними органами є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень інформації про побічні реакції.

Термін придатності.

Для упаковки по 1 мл (20 мг) – 2 роки.

Для упаковки по 4 мл (80 мг) – 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Розчин для інфузій повинен бути використаний протягом наступних 6 годин при температурі нижче 25 °С, включаючи 1 годину інфузії.

Несумісність. Цей лікарський засіб не можна змішувати із жодним іншим лікарським засобом, окрім зазначених у розділі «Особливості застосування».

-

Упаковка.

№ 1: по 4 мл (80 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Брюнінгштрассе 50, Індустріпарк Хьохст, 65926 Франкфурт-на-Майні, Німеччина.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.