

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ»

(DOCETAXEL «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: docetaxel;

1 мл концентрату містить 10 мг доцетакселу;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, макрогол 300, полісорбат 80, етанол 96 %.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природнього походження. Таксани. Код ATX L01C D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Доцетаксел – антинеопластичний засіб, механізм дії якого полягає у стимулюванні збирання тубуліну у стабільні мікротрубочки і пригніченні їх розпаду, що призводить до суттєвого зниження концентрації вільного тубуліну. При зв'язуванні доцетакселу з мікротрубочками кількість протофіламентів не змінюється.

Встановлено, що доцетаксел *in vitro* руйнує мікротубулярну сітку в клітинах, яка необхідна для здійснення життєво важливих клітинних функцій на стадіях мітозу та інтерфази.

Фармакодинамічна дія. Доцетаксел проявляє цитотоксичну дію *in vitro* по відношенню до різних клітинних ліній пухлин людини та мишей або щурів та у клоногенних дослідженнях по відношенню до щойно видалених пухлин людини. Доцетаксел створює високі внутрішньоклітинні концентрації і зберігається у клітинах протягом тривалого часу. Крім того, доцетаксел є активним щодо деяких, хоча і не всіх, клітинних ліній, які продукують в надлишковій кількості р-глікопротеїн, що кодується геном множинної резистентності. *In vivo* доцетаксел, незалежно від схеми застосування, проявляє широкий спектр протипухлинної активності по відношенню до поширених пухлин мишей та перевитих

пухлин людини.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Фармакокінетику доцетакселу вивчали в ході досліджень фази I у хворих на рак після введення 20–115 мг/м² препарату. Кінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трьохкамерній фармакокінетичній моделі з періодом напіввиведення для α -, β - та γ -фаз на рівні 4 хвилин, 36 хвилин та 11,1 години відповідно. Остання фаза частково зумовлена відносно повільним вивільненням доцетакселу з периферичної камери.

Розподіл. Після введення дози 100 мг/м² шляхом інфузії тривалістю 1 година середній піковий рівень препарату у плазмі крові становить 3,7 мкг/мл з показником AUC 4,6 год•мкг/мл. Середні значення загального кліренсу та рівноважного об'єму розподілу становлять 21 л/год/м² та 113 л відповідно. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більш ніж на 95 %.

Виведення. У трьох пацієнтів, хворих на рак, проводили дослідження із застосуванням міченого ¹⁴C доцетакселу. Упродовж 7 днів доцетаксел виводився із сечею і калом після окиснювального метаболізму трет-бутилової ефірної групи з участю цитохрому P450, екскреція з сечею і калом становила відповідно 6 % і 75 % від введеної радіоактивної дози. Приблизно 80 % радіоактивності, що виявлялась у калі, виводились протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох незначних неактивних метаболітів та незміненого препарату в дуже низькій кількості.

Особливі групи пацієнтів.

Вік та стать. Було проведено популяційний фармакокінетичний аналіз із застосуванням доцетакселу у 577 пацієнтів.

Фармакокінетичні параметри, що проходили оцінку, були дуже подібними до отриманих за результатами досліджень фази I. Фармакокінетика доцетакселу не змінювалась залежно від віку або статі пацієнта.

Печінкова недостатність. У невеликій кількості пацієнтів (n=23) з біохімічними показниками, що свідчили про невелике або помірне порушення функції печінки (активність АЛТ і АСТ в 1,5 раза і більше перевищувала верхню межу норми, а активність лужної фосфатази – у 2,5 раза і більше), загальний кліренс знизився в середньому на 27 %.

Затримка рідини в організмі. Кліренс доцетакселу не змінювався у пацієнтів зі слабкою або помірною затримкою рідини в організмі. Дані щодо пацієнтів із тяжкою затримкою рідини відсутні.

Комбінована терапія.

Доксорубіцин. При комбінованому застосуванні доцетаксел не впливає на кліренс доксорубіцину та рівень доксорубіцинолу (метаболіт доксорубіцину) у плазмі крові. Не відзначено жодних змін фармакокінетики доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду при їх одночасному застосуванні.

Капецитабін. У дослідженні фази I з оцінки впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу і навпаки не було виявлено жодного впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу (C_{max} та AUC) і жодного впливу доцетакселу на фармакокінетику відповідного метаболіту капецитабіну 5'-DFUR.

Цисплатин. Кліренс доцетакселу на тлі комбінованої терапії із застосуванням цисплатину був аналогічним кліренсу при монотерапії. У разі введення через короткий час після інфузії доцетакселу цисплатин має такий самий фармакокінетичний профіль, як і при застосуванні його самотійно.

Цисплатин та 5-фторурацил. При застосуванні 12 пацієнтам із солідними пухлинами комбінації доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу не відзначено жодних змін фармакокінетики кожного лікарського засобу окремо.

Преднізон та преднізолон. Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу, що вводився з проведенням стандартної премедикації дексаметазоном, вивчали у 42 пацієнтів.

Преднізон. Не відзначено жодного впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом призначати для ад'ювантної терапії пацієнтів з

- операбельним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів;
- операбельним раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів.

Серед пацієнтів з операбельним раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів ад'ювантну терапію слід проводити тільки тим пацієнтам, які можуть отримувати хіміотерапію відповідно до прийнятих міжнародних критеріїв для проведення первинної терапії ранніх стадій раку молочної залози.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з доксорубіцином призначати для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію з приводу цього захворювання.

Монотерапію ДОЦЕТАКСЕЛОМ «ЕБЕВЕ» призначати для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози, у яких цитотоксична терапія виявилась неефективною. Попередня хіміотерапія повинна включати застосування антрацикліну або алкілуючого препарату.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з трастузумабом призначати для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, у яких спостерігається підвищена експресія HER2 пухлинними клітинами і які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з капецитабіном призначати для лікування хворих із місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія повинна включати антрациклін.

Недрібноклітинний рак легень.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» призначати для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень після неефективної попередньої хіміотерапії.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з цисплатином показаний для лікування пацієнтів з неоперабельним місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу зазначеного захворювання.

Рак передміхурової залози.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів із гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом призначати для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, у тому числі аденокарциномою стравохідно-шлункового з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Рак голови та шиї.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для індукційної терапії хворих на місцевопрогресуючу сквамозно-клітинну карциному голови та шиї.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Початковий рівень нейтрофілів < 1500 клітин/мм³. Період вагітності або годування груддю. Тяжкі порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Необхідно враховувати протипоказання до інших лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з доцетакселом.

Особливі заходи безпеки.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» відноситься 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 ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ». При роботі з препаратом рекомендоване використання захисних рукавичок.

Якщо концентрат ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» або його розчин для інфузій потрапив на шкіру, потрібно негайно та ретельно змити його водою з милом. Якщо концентрат ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» або його розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, потрібно негайно та ретельно змити його водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні препаратів, які індукують цитохром Р450-3А, пригнічують його або метаболізуються під його дією (при цьому може відбуватися конкурентне інгібування ферменту), таких як циклоспорин, терфенадин, тролеандоміцин, кетоконазол та еритроміцин. Через можливість суттєвих медикаментозних взаємодій необхідно з обережністю призначати пацієнтам ці лікарські засоби у вигляді супутньої терапії.

При призначенні препарату в комбінації з інгібіторами СYP3A4 внаслідок зниженого метаболізму може зростати частота побічних реакцій, спричинених доцетакселом. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A4 (кетоконазолу, ітраконазолу, кларитроміцину, індинавіру, нефазодону, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, телітроміцину та вориконазолу), має бути забезпечений пильний клінічний нагляд за станом пацієнтів та, можливо, доцільно провести корекцію дози доцетакселу під час терапії потужним інгібітором СYP3A4. Як показало фармакокінетичне дослідження з участю 7 пацієнтів, супутнє застосування доцетакселу з потужним інгібітором СYP3A4 кетоконазолом призводило до значного зниження кліренсу доцетакселу (на 49 %).

Фармакокінетику доцетакселу при одночасному призначенні з преднізоном вивчали у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується під дією СYP3A4, а преднізон, як відомо, індукує СYP3A4. Статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу не відзначено.

Доцетаксел значною мірою зв'язується з білками плазми крові (> 95 %). Хоча можливі *in vivo* взаємодії доцетакселу з супутніми препаратами формально не досліджували, при вивченні *in vitro* взаємодії з лікарськими засобами, що мають високий рівень зв'язування з білками плазми, такими як еритроміцин, дифенгідраміні, 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. Обмежені дані, отримані в ході одного неконтрольованого дослідження, дозволяють припустити наявність взаємодії між доцетакселом та карбоплатином. При застосуванні в комбінації з доцетакселом кліренс карбоплатину майже на 50 % перевищував показники, відзначені раніше на тлі монотерапії карбоплатином.

Особливості застосування.

При лікуванні раку молочної залози та недрібноклітинного раку легень премедикація за допомогою перорального кортикостероїду, такого як дексаметазон 16 мг на добу (по 8 мг двічі на добу) протягом 3 днів, починаючи за 1 добу до введення доцетакселу, може зменшити частоту розвитку та вираженість затримки рідини в організмі та реакцій гіперчутливості. При лікуванні раку передміхурової залози премедикація полягає у пероральному застосуванні 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 піку нейтропенії міг бути коротшим у пацієнтів, які раніше зазнавали неодноразових курсів протипухлинної терапії. У всіх пацієнтів, які отримують доцетаксел, необхідно проводити ретельний моніторинг даних клінічного аналізу крові.

Повторний курс лікування доцетакселом проводити тільки після того, як кількість нейтрофілів після завершення попереднього циклу відновиться до ≥ 1500 клітин/мм³.

При розвитку тяжкої нейтропенії (< 500 клітин/мм³ протягом 7 днів або довше) впродовж курсу терапії доцетакселом рекомендується зменшити дозу препарату в наступних курсах терапії або застосовувати відповідне симптоматичне лікування.

При лікуванні доцетакселом у комбінації з цисплатиною та 5-фторурацилом (ТСФ), у пацієнтів, які отримували профілактично Г-КСФ, відзначено нижчу частоту розвитку фебрильної нейтропенії та нейтропенічних інфекцій. Пацієнтам, які лікуються ТСФ, слід застосовувати Г-КСФ з профілактичною метою для зниження ризику виникнення ускладненої нейтропенії (фебрильна нейтропенія, тривала нейтропенія або нейтропенічні інфекції). Необхідно забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами, які отримують Г-КСФ.

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

Шлунково-кишкові реакції

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нейтропенією, особливо з ризиком розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Хоча більшість випадків ентероколіту зафіксовано під час першого або другого циклу режиму терапії, що містить доцетаксел, ентероколіт може розвиватися у будь-який час і може призвести до летального наслідку ще в перший день початку захворювання. Пацієнтів слід ретельно перевіряти на ранні прояви серйозної шлунково-кишкової токсичності.

Реакції гіперчутливості. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів щодо можливих реакцій гіперчутливості, особливо під час першої та другої інфузій. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися вже у перші хвилини після початку інфузії доцетакселу, тому слід мати наявності необхідні засоби для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму. Реакції гіперчутливості з незначними симптомами, такими як почервоніння або локалізовані шкірні реакції, не потребують переривання терапії. Однак тяжкі реакції, наприклад, виражена артеріальна гіпотензія, бронхоспазм або генералізоване висипання/еритема, потребують негайного припинення введення доцетакселу та проведення відповідної терапії. Пацієнтам, які перенесли тяжку реакцію гіперчутливості, повторне застосування доцетакселу не показане.

У пацієнтів, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості на паклітаксел, підвищений ризик виникнення реакцій гіперчутливості на доцетаксел, у тому числі більш тяжкої форми реакції гіперчутливості. Слід ретельно контролювати стан таких пацієнтів з початку терапії доцетакселом.

Реакції з боку шкіри. Спостерігалися випадки розвитку локалізованої еритеми шкіри кінцівок (на долонях та підшвах), що супроводжувалася набряком і подальшим лущенням епітелію. Повідомляли також про випадки виникнення тяжких симптомів, таких як шкірні висипання з наступним лущенням епітелію, які зумовлювали необхідність переривання лікування доцетакселом або повної відміни препарату.

Затримка рідини в організмі. Пацієнти з тяжкою затримкою рідини в організмі, зокрема з плевральним випотом, перикардіальним випотом та асцитом, повинні перебувати під пильним наглядом.

Респіраторні розлади. Повідомляли про випадки розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціальної хвороби легень, легеневого фіброзу та дихальної недостатності, які можуть бути летальними. У пацієнтів, які отримували супутню променеву терапію, відзначалися випадки розвитку променевого пневмоніту.

При появі нових або при посиленні вже існуючих легеневих симптомів необхідно забезпечити ретельний нагляд за станом пацієнтів, провести невідкладне обстеження та належне лікування. Рекомендується припинити терапію доцетакселом до встановлення діагнозу. Раннє застосування засобів симптоматичної терапії може покращити стан пацієнта. Слід ретельно оцінити користь від відновлення терапії доцетакселом.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких на тлі монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м² визначаються сироваткові рівні трансаміназ (АЛТ та/або АСТ), що в понад 1,5 рази перевищують верхню межу норми, та рівні лужної фосфатази, що в понад 2,5 рази перевищують верхню межу норми, мають вищий ризик розвитку тяжких побічних реакцій, таких як летальні наслідки через токсичну дію препарату, в тому числі сепсис та шлунково-кишкові кровотечі, що можуть бути летальними, фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит і астенія. У зв'язку з цим рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів з підвищеними показниками функціональних проб печінки становить 75 мг/м²; печінкові проби необхідно проводити перед початком лікування та перед кожним новим циклом хіміотерапії.

Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубіну понад верхню межу норми та/або показники АЛТ і АСТ перевищують у понад 3,5 рази верхню межу норми, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більш ніж у 6 разів порівняно з вищою межею норми, жодне зменшення дози не рекомендується, не слід застосовувати, якщо немає крайньої необхідності.

Повідомляли, що при застосуванні препарату в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з аденокарциномою шлунка, з базового клінічного дослідження були виключені пацієнти з показниками АЛТ та/або АСТ, що у 1,5 рази перевищували верхню межу норми у поєднанні зі збільшеними рівнями лужної фосфатази (перевищення верхньої межі норми у 2,5 рази) та білірубіну; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, і препарат взагалі не слід застосовувати для цієї категорії хворих, якщо немає крайньої необхідності. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях у пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Дані про застосування доцетакселу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю відсутні.

Нервова система. Розвиток серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Кардіотоксична дія. У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з трастузумабом, особливо якщо в попередньому курсі хіміотерапії застосовували антрацикліни (доксорубіцин чи епірубіцин), спостерігалися випадки розвитку серцевої недостатності. Така серцева недостатність могла бути помірною або тяжкою і асоціювалася з високим ризиком летального наслідку.

Якщо планується застосування доцетакселу в комбінації з трастузумабом, слід до початку терапії оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Під час лікування необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці), що допоможе виявити пацієнтів, у яких може розвинути кардіальна дисфункція. Більш детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування трастузумабу.

Вентрикулярну аритмію, включаючи шлуночкову тахікардію (іноді з летальним наслідком) було зареєстровано у пацієнтів, яких лікували доцетакселом у комбінованих режимах, включаючи доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід. Рекомендується до початку лікування оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта.

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

Рецидиви первинних злоякісних новоутворень

Повідомлялося про рецидиви первинних злоякісних новоутворень при терапії доцетакселом у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами та/або променевою терапією, які пов'язані з первинними злоякісними новоутвореннями. Рецидивні первинні злоякісні захворювання (включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і неходжкінська лімфома) можуть виникати кілька місяців або років після лікування доцетакселом. Пацієнтів слід перевіряти на виникнення рецидивів первинних злоякісних новоутворень (див. розділ «Побічні реакції»).

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 CYP3A4 (кетоназол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол).

Слід розглянути можливий вплив на центральну нервову систему (ЦНС).

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

Ускладнена нейтропенія. Для пацієнтів, які мають ускладнену нейтропенію (тривалу нейтропенію, фебрильну нейтропенію або інфекції), слід розглянути можливість застосування Г-КСФ та зниження дози доцетакселу.

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

Застійна серцева недостатність (ЗСН). Слід спостерігати за станом 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»).

Лейкемія. Ризик відстроченої появи мієлодисплазії або мієлолейкозу у пацієнтів, які лікувалися комбінацією доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду (ТАС), зумовлює необхідність проведення контролю гематологічних показників у ході подальшого спостереження.

Пацієнти з метастазами ≥ 4 лімфатичних вузлів. 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 у повній мірі продемонстровано позитивне співвідношення «користь/ризик» схеми терапії ТАС у таких пацієнтів (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

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

Із 333 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні 3 тижні у дослідженні з вивчення раку передміхурової залози, 209 пацієнтів були віком від 65 років, а 68 пацієнтів були віком понад 75 років. Серед пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні 3 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.

Серед 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 з вивчення 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 прояву): в'ялість, стоматит, нейтропенічна інфекція.

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

Допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить 27 % (масова частка) етанолу (спирт), тобто в 160 мг (середня доза) міститься 4100 мг спирту, що відповідає менше 100 мл пива.

Шкідливий для осіб, які страждають на алкоголізм.

Цей факт необхідно враховувати вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, дітям та особам, які належать до груп підвищеного ризику, як пацієнти із захворюваннями печінки або хворі на епілепсію.

Спирт, що міститься в цьому лікарському засобі, може змінювати ефект інших лікарських засобів.

Спирт, що міститься в цьому лікарському засобі, може негативно впливати на здатність пацієнтів керувати автотранспортними засобами або управляти механізмами.

Термін придатності після відкриття флакона. 28 днів за температури 2–8 °C та при кімнатній температурі із забезпечення захисту від світла та без такого забезпечення.

Термін придатності після розведення. Розчин для інфузій доцетакселу є перенасиченим і тому з часом може кристалізуватись/утворювати осад. Перед застосуванням слід провести ретельний візуальний огляд інфузійного розчину на наявність осаду. У разі помутніння розчину для інфузії або при появі осаду такий розчин необхідно утилізувати.

Хімічна та фізична стабільність препарату під час використання була продемонстрована протягом 4 годин при зберіганні за температури 2–8 °C із захистом від світла або за температури нижче 25 °C у незахищеному від впливу світла місці при розведенні в 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду (0,3 мг/мл та 0,74 мг/мл).

З мікробіологічної точки зору препарат має бути використаний негайно. Якщо розчин не було використано одразу, користувач несе відповідальність за тривалість та умови зберігання препарату до його застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані про застосування доцетакселу у період вагітності відсутні. В експериментах на тваринах доцетаксел проявляв ембріотоксичну та фетотоксичну дію; крім цього, у щурів застосування препарату спричиняло зниження фертильності. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, доцетаксел при застосуванні вагітним жінкам може завдавати шкідливого впливу на плід. У зв'язку з цим доцетаксел не слід призначати у період вагітності, крім випадків наявності суворих показань.

Жінкам репродуктивного віку, які приймають доцетаксел, слід рекомендувати уникати вагітності та негайно інформувати особистого лікаря у разі настання вагітності. Протягом усього періоду лікування слід користуватися ефективними методами контрацепції.

Годування груддю. Доцетаксел є ліпофільною речовиною, проте невідомо, чи проникає він у грудне молоко.

Отже, з огляду на можливість розвитку побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному годуванні, протягом курсу лікування доцетакселом необхідно припинити годування груддю.

Фертильність. Упродовж усього періоду лікування слід користуватися ефективними засобами контрацепції.

У доклінічних дослідженнях доцетаксел проявляв генотоксичну дію і міг впливати на фертильність суб'єктів чоловічої статі. Тому чоловікам, які отримують доцетаксел, рекомендується застосовувати належні засоби контрацепції під час лікування і впродовж 6 місяців після його припинення та звернутися за консультацією з приводу консервування сперми перед лікуванням.

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

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

Вміст алкоголю у цьому лікарському засобі та побічні ефекти цього препарату можуть порушувати здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У зв'язку з цим пацієнтів слід попередити про можливий вплив цього препарату на здатність керувати транспортними засобами або 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.

Доцетаксел можна застосовувати тільки у відділеннях, що спеціалізуються на цитотоксичній хіміотерапії. Застосування доцетакселу проводити винятково під наглядом лікаря, компетентного у проведенні протипухлинної хіміотерапії.

Рекомендовані дози. При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, раку шлунка та раку голови і шиї у разі відсутності протипоказань можливе проведення премедикації, яка складається з перорального прийому кортикостероїду, такого як дексаметазон 16 мг на добу (по 8 мг 2 рази на добу) протягом 3 днів, починаючи за 1 день до введення доцетакселу. Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна профілактично застосовувати Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор).

При лікуванні раку передміхурової залози, з огляду на супутнє застосування преднізону або преднізолону, рекомендована схема премедикації полягає у пероральному прийомі дексаметазону в дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу.

Доцетаксел вводити шляхом одногодинної інфузії кожні 3 тижні.

Рак молочної залози. При проведенні ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів та без ураження лімфатичних вузлів рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку слід вводити через 1 годину після доксорубіцину в дозі 50 мг/м^2 та циклофосфаміду в дозі 500 мг/м^2 кожні 3 тижні протягом 6 циклів (режим ТАС) (див. також п. «Коригування доз під час лікування»).

При лікуванні пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 , що застосовується як монотерапія. При проведенні терапії першої лінії доцетаксел 75 мг/м^2 призначати у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м^2).

Рекомендована доза доцетакселу в комбінації з трастузумабом становить 100 мг/м^2 кожні 3 тижні, при цьому трастузумаб слід призначати щотижня. У базовому дослідженні початкову інфузію доцетакселу здійснювали наступної доби після отримання пацієнтом першої дози трастузумабу. Подальші дози доцетакселу вводили одразу після завершення інфузії трастузумабу за умови доброї переносимості пацієнтом попередньої дози трастузумабу. Особливості дозування та способу призначення трастузумабу викладені у «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

При застосуванні препарату в комбінації з капецитабіном рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні 3 тижні, а капецитабін – 1250 мг/м^2 2 рази на добу (впродовж 30 хвилин після їди) протягом 2 тижнів з наступним однотижневим інтервалом. Особливість розрахунку дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла викладені у Загальній

характеристиці лікарського засобу капецитабін.

Недрібноклітинний рак легень. У пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію і які проходять лікування з приводу недрібноклітинного раку легень, рекомендований такий режим дозування: доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 , після чого одразу слід вводити цисплатину у дозі 75 мг/м^2 протягом 30–60 хвилин. При проведенні лікування після неефективної попередньої хіміотерапії препаратами платини рекомендована доза становить 75 мг/м^2 , що застосовується як монотерапія.

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 «Фармакодинамічні властивості»).

Аденокарцинома шлунка. Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться шляхом інфузії тривалістю 1 годину з наступним застосуванням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1-3 години (обидва препарати призначати тільки протягом першого дня циклу), негайно після закінчення введення цисплатину застосовувати 5-фторурацил у дозі 750 мг/м^2 на добу шляхом безперервної 24-годинної інфузії протягом 5 днів. Цей цикл лікування повторювати кожні 3 тижні. При цьому пацієнти повинні отримати премедикацію антиеметичними засобами та належну гідратацію перед введенням цисплатину. Для зменшення ризику гематологічної токсичності слід профілактично застосовувати Г-КСФ (див. також п. «Коригування доз під час лікування»).

Рак голови та шиї. Пацієнти повинні отримати премедикацію антиеметичними засобами та належну гідратацію (перед і після введення цисплатину). Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна профілактично застосовувати Г-КСФ. У дослідженнях TAX 323 і TAX 324 всі пацієнти з групи, де застосовували доцетаксел, з метою профілактики отримували антибіотики.

- Індукційна хіміотерапія з наступною променевою терапією (TAX 323).

При проведенні індукційної хіміотерапії неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендується застосовувати доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1 годину з наступним введенням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 інфузійно протягом 1–3 годин; негайно, після закінчення введення цисплатину 5-фторурацилу в дозі 750 мг/м^2 на добу протягом 5 діб. Цей режим застосовувати кожні 3 тижні, загалом проводити 4 цикли.

Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати променеву терапію.

- Індукційна хіміотерапія з наступною хіміорадіотерапією (TAX 324).

Для проведення індукційної терапії у пацієнтів з місцевопрогресуючої СККГШ (технічно нерезектабельною, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 годину, одразу після чого в 1-й день циклу слід призначати цисплатину у дозі 100 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин, негайно після закінчення введення цисплатину вводити 5-фторурацил у дозі 1000 мг/м^2 /добу за допомогою безперервної інфузії впродовж 1–4 днів.

У такому режимі ці препарати слід призначати кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримати хіміорадіотерапію.

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

Коригування доз під час лікування.

Загальні принципи. Доцетаксел призначати, якщо кількість нейтрофілів ≥ 1500 клітин/мм³.

Якщо на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³ протягом більше 1 тижня, або виникають гострі тяжкі чи поступово наростають кумулятивні реакції з боку шкіри чи тяжка периферична нейропатія під час терапії доцетакселом, дозу доцетакселу слід зменшити з 100 мг/м² до 75 мг/м² та/або з 75 мг/м² до 60 мг/м². Якщо у пацієнта спостерігаються подібні реакції на тлі прийому дози 60 мг/м², лікування слід відмінити.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози. У пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію доцетакселом, доксорубіцином та циклофосфамідом (ТАС) з приводу раку молочної залози, слід розглянути можливість проведення первинної профілактики із застосуванням Г-КСФ. Дозу доцетакселу необхідно зменшити до 60 мг/м² в усіх наступних циклах у пацієнтів, які мають фебрильну нейтропенію та/або нейтропенічну інфекцію. Пацієнтам, у яких розвинувся стоматит III або IV ступеня, дозу препарату необхідно зменшити 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 у комбінації з цисплатином і у яких найнижчий показник кількості тромбоцитів протягом попереднього курсу терапії становив < 25000 клітин/мм³, для пацієнтів, у яких на тлі прийому доцетакселу розвинулася фебрильна нейтропенія або серйозні негематологічні прояви токсичності препарату, дозу доцетакселу під час наступних курсів слід зменшити до 65 мг/м². Особливості коригування доз цисплатину викладені у відповідній інструкції для медичного застосування.

У комбінації з капецитабіном.

- Особливості корекції дози капецитабіну викладені у відповідній інструкції для медичного застосування капецитабіну.

- Пацієнтам, у яких вперше виникли прояви токсичності II ступеня, що зберігаються на момент наступного лікування доцетакселом/капецитабіном, необхідно відкласти лікування до зменшення симптомів токсичності до ступеня 0-I, після чого відновити призначення у дозі, що становить 100 % початкової дози препаратів.

- Пацієнтам, у яких у будь-який час у ході циклу лікування вдруге виникли прояви токсичності II ступеня або вперше виявили прояви токсичності III ступеня у будь-який момент лікування, терапію слід переривати до зниження симптомів токсичності до 0-I ступеня, після чого поновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м².

- При будь-яких подальших проявах токсичності або появі токсичності IV ступеня терапію доцетакселом слід відмінити.

Особливості корекції доз трастузумабу викладені у відповідній інструкції для медичного застосування трастузумабу.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом. У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії,

незважаючи на прийом Г-КСФ, застосовну дозу доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². При появі наступних епізодів ускладненої нейтропенії необхідно зменшити дозу доцетакселу з 60 мг/м² до 45 мг/м². У разі тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості доза у доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². Пацієнти можуть отримувати наступні курси лікування доцетакселом тільки після відновлення показників нейтрофілів до рівня > 1500 клітин/мм³ і тромбоцитів до рівня > 100000 клітин/мм³. Якщо згадані симптоми токсичності не зникають, лікування доцетакселом слід відмінити (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів у пацієнтів, які приймають комбінацію доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу (5-ФУ):

Прояви токсичності	Коригування дози
Діарея III ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.
Діарея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити лікування.
Стоматит/або інші запальні процеси слизових оболонок III ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити тільки 5-ФУ в усіх наступних циклах. Третій епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.
Стоматит/або інші запальні процеси слизових оболонок IV ступеня тяжкості	Перший епізод: відмінити тільки 5-ФУ в усіх наступних циклах. Другий епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів.

У ході базових досліджень у хворих із СККГШ, у яких розвивалася ускладнена нейтропенія (у тому числі тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекційні захворювання), рекомендоване профілактичне застосування Г-КСФ (наприклад, з 6-ї по 15-у добу циклу) в усіх наступних циклах хіміотерапії.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу 100 мг/м² в умовах монотерапії, хворим з рівнем трансаміназ (АЛТ та/або АСТ), що у 1,5 рази перевищує верхню межу норми, та рівнем лужної фосфатази, що у 2,5 рази перевищує верхню межу норми, рекомендується призначати дозу доцетакселу 75 мг/м². У пацієнтів з підвищеними показниками сироваткового білірубіну та/або збільшенням активності АЛТ і АСТ у > 3,5 рази вище норми у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у більш ніж 6 разів будь-які рекомендації щодо зменшення доз не рекомендуються, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань.

Повідомлялося, що при застосуванні препарату в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з аденокарциномою шлунка з базового клінічного дослідження були виключені пацієнти з показниками АЛТ та/або АСТ, що у 1,5 рази перевищували верхню межу норми у поєднанні зі збільшеними рівнями лужної фосфатази (перевищення верхньої межі норми у 2,5 рази) та білірубіну; для таких пацієнтів жодні рекомендації щодо зниження дози не надаються, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань. Дані щодо застосування пацієнтам із печінковою недостатністю комбінованої терапії

з доцетакселом за іншими показаннями відсутні.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Дані щодо застосування доцетакселу пацієнтам із нирковою недостатністю відсутні.

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

При застосуванні у комбінації з капецитабіном пацієнтам віком від 60 років рекомендується зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (див. Загальну характеристику лікарського засобу капецитабін).

Діти. Доцетаксел не рекомендований для застосування дітям через обмежену кількість доказових даних щодо безпеки та/або ефективності препарату для цієї категорії хворих.

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

Безпека та ефективність доцетакселу для лікування карциноми носоглотки у дітей віком від 1 місяця поки що не встановлені.

Немає значущих доказових даних щодо застосування доцетакселу дітям для лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, карциноми шлунка, а також раку голови та шиї, за винятком низкодиференційованої карциноми носоглотки II і III типів.

Передозування. Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату.

Специфічний антидот доцетакселу дотепер невідомий. У випадку передозування пацієнта необхідно госпіталізувати у спеціалізоване відділення та проводити ретельний моніторинг життєвих функцій. При передозуванні слід очікувати на посилення побічних ефектів. Основними очікуваними ускладненнями передозування є пригнічення функції кісткового мозку, периферичні нейротоксичні порушення та запалення слизових оболонок. Після встановлення передозування пацієнтам потрібно якнайшвидше ввести Г-КСФ у терапевтичних дозах. Якщо є необхідність, слід вживати інші симптоматичні заходи.

Побічні реакції.

Зведені дані профілю безпеки препарату для всіх показань.

Побічні реакції, які, як вважається, вірогідно або майже напевне пов'язані із застосуванням доцетакселу, відзначались у:

- 1312 та 121 пацієнта, які отримували монотерапію доцетакселом у дозах відповідно 100 мг/м² та 75 мг/м²;
- 258 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином;

- 406 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином;
- 92 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з трастузумабом;
- 255 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з капецитабіном;
- 332 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном (наведено дані щодо клінічно значущих побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням);
- 1276 пацієнтів (у 744 та 532 пацієнтів у дослідженнях TAX 316 і GEICAM 9805 відповідно), які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом (наведено дані щодо клінічно значущих побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням);
- 300 пацієнтів з аденокарциномою шлунка (у 221 пацієнта з дослідження фази III та 79 пацієнтів з дослідження фази II), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведені дані щодо клінічно значущих побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням);
- 174 і 251 пацієнтів з раком голови та шиї, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено дані щодо клінічно значущих побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням).

Ці реакції були описані із застосуванням загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку (NCI) (III ступінь = G3; III-IV ступінь = G3/4; IV ступінь = G4) та визначень словників COSTART і MedDRA.

За частотою розвитку побічні реакції розподілені за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$) та побічні реакції, частота яких невідома (не може бути встановлена, виходячи з наявних даних).

У межах кожної категорії частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Найчастіше на тлі застосування монотерапії доцетакселом повідомлялося про такі побічні реакції: нейтропенія (що мала зворотний і некумулятивний характер; у середньому мінімальний рівень нейтрофілів спостерігався на 7-у добу, а середня тривалість тяжкої нейтропенії (< 500 клітин/мм³) у середньому становила 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея та астенія. Вираженість побічних явищ, пов'язаних із застосуванням доцетакселу, може зростати при проведенні супутньої терапії іншими засобами для хіміотерапії.

Щодо застосування доцетакселу в комбінації 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 %).

Найчастіші (≥ 5 %) побічні ефекти комбінації доцетакселу з капецитабіном, що спостерігалися у клінічному дослідженні III фази у пацієнок з раком молочної залози, у яких попередня терапія антрациклінами виявилася неефективною, зазначені в Загальній характеристиці лікарського засобу капецитабіну.

При застосуванні доцетакселу часто виникають наступні побічні реакції.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, як правило, виникали впродовж декількох хвилин після початку інфузії доцетакселу і мали слабкий або помірний ступінь тяжкості. Найчастіше повідомляли про такі симптоми як почервоніння шкіри, висипання зі свербіжем та без, відчуття стиснення у грудях, біль у спині, задишка та гарячка або озноб. Тяжкі побічні реакції проявлялися у вигляді артеріальної гіпотензії та/або бронхоспазму чи генералізованих висипань/еритеми (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи. Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності вимагає зниження дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози»). Прояви нейросенсорних реакцій легкого та помірного ступеня включали парестезію, дизестезію або больові відчуття, у тому числі відчуття печіння. Нейромоторні реакції проявлялися переважно загальною слабкістю.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Спостерігалися зворотні реакції з боку шкіри, які за тяжкістю зазвичай були легкими або помірними. Ці реакції проявлялися висипаннями, в тому числі локалізованими переважно на стопах та кистях рук (включаючи тяжкий долонно-підшовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітині, які часто супроводжувалися свербіжем. Найчастіше висипання з'являлися протягом тижня після інфузії доцетакселу. Рідше виникали тяжкі прояви, наприклад висипання з наступним злущуванням, що іноді зумовлювало необхідність переривання лікування або повної відміни доцетакселу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Серйозні ураження нігтів проявлялися гіпо- або гіперпігментацією, а в деяких випадках – болем та оніхолізісом.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Реакції у місці інфузії були переважно легкими і проявлялись у вигляді гіперпігментації, запалення, почервоніння або сухості шкіри, флебітів або крововиливів та набряків вени.

Випадки затримки рідини в організмі включали такі явища як периферичний набряк та рідше – плевральний або перикардіальний випіт, асцит і збільшення маси тіла. Периферичний набряк, як правило, починається з нижніх кінцівок і може набути генералізованої форми, що супроводжується підвищенням маси тіла на 3 кг і більше. Затримка рідини має кумулятивний характер, як щодо частоти, так і стосовно ступеня його вираженості (див. розділ «Особливості застосування»).

Монотерапія раку молочної залози препаратом ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 100 мг/м².

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

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

З боку імунної системи. Дуже часто: реакція гіперчутливості (G3/4: 5,3 %).

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія.

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

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

З боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; геморагічні ускладнення.

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Дуже часто: задишка (тяжка: 2,7 %).

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: стоматит (G3/4: 5,3 %); діарея (G3/4: 4 %); нудота (G3/4: 4 %); блювання (G3/4: 3 %). Часто: запор (тяжкий: 0,2%); біль в животі (тяжкий: 1 %); шлунково-кишкові кровотечі (тяжкі: 0,3 %). Нечасто: езофагіт (тяжкий: 0,4 %).

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (тяжка: 1,4 %). Часто: артралгія.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: затримка рідини в організмі (тяжка: 6,5 %); астенія (тяжка: 11,2 %); болі. Часто: місцеві реакції після інфузії; біль у грудях несерцевого походження (тяжкий: 0,4 %).

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

Опис певних побічних реакцій, відзначених у хворих на рак молочної залози, які отримували монотерапію Доцетакселом у дозі 100 мг/м².

З боку крові та лімфатичної системи. Рідкісні: епізоди кровотеч або крововиливи на тлі тромбоцитопенії III/IV ступеня.

З боку нервової системи. У 35,3 % пацієнтів відзначено зворотну нейротоксичність, що розвилася після монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м². Симптоми токсичності зникали самостійно впродовж 3 місяців.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Поодинокі: зареєстровано один випадок розвитку незворотної алопеції в кінці дослідження. 73 % шкірних реакцій були оборотними і зникали протягом 21-ї доби.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Середня кумулятивна доза доцетакселу за період лікування становила понад 1000 мг/м², а медіана часу до усунення затримки рідини в організмі – 16,4 тижня (діапазон від 0 до 42 тижнів). Розвиток затримки рідини середнього та тяжкого ступенів був відкладений у пацієнтів, які отримали премедикацію (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м²), порівняно з пацієнтами, яким премедикацію не проводили (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м²); однак повідомлялося про декілька випадків появи цього побічного явища під час ранніх курсів терапії.

Монотерапія недрібноклітинного раку легень препаратом ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м².

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 5 %).

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

З боку імунної системи. Часто: реакція гіперчутливості (тяжких не було).

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія.

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

З боку серця. Часто: аритмія (нетяжка).

З боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 3,3 %); стоматит (G3/4: 1,7 %); блювання (G3/4: 0,8 %); діарея (G3/4: 1,7 %). Часто: запор.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; шкірні реакції (G3/4: 0,8 %). Часто: ураження нігтів (тяжкі: 0,8 %).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Часто: міалгія.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: астенія (тяжка: 12,4 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,8 %); болі.

Результати досліджень. Часто: підвищення рівня білірубіну в крові G3/4 (<2 %).

-

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» в дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином при лікуванні раку молочної залози.

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

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

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

З боку харчування та обміну речовин. Часто: анорексія.

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

З боку серця. Часто: серцева недостатність; аритмія (нетяжка).

З боку судин. Нечасто: гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 7,8 %); діарея (G3/4: 6,2 %); блювання (G3/4: 5 %); запор.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,4 %); шкірні реакції (нетяжкі).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Часто: міалгія.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: астенія (тяжка: 8,1 %);

затримка рідини в організмі (тяжка: 1,2 %); болі. Часто: місцеві реакції після інфузії.

Результати досліджень. Часто: підвищення рівня білірубину в крові G3/4 (<2,5 %); підвищення рівня лужної фосфатази G3/4 (< 2,5 %). Нечасто: підвищення рівня АСТ G3/4 (< 1 %); підвищення рівня АЛТ G3/4 (< 1 %).

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» в дозі 75 мг/м² в комбінації з цисплатином при лікуванні недрібноклітинного раку легень.

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекції (G3/4: 5,7 %).

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

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія.

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

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 9,6 %); блювання (G3/4: 7,6 %); діарея (G3/4: 6,4 %); стоматит (G3/4: 2 %). Часто: запор.

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (тяжка: 0,5 %).

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

Результати досліджень. Часто: підвищення рівня білірубину в крові G3/4 (2,1 %); підвищення рівня АЛТ G3/4 (1,3 %). Нечасто: підвищення рівня АСТ G3/4 (0,5 %); підвищення рівня лужної фосфатази G3/4 (0,3 %).

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» в дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом при лікуванні раку молочної залози.

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія.

Психічні розлади. Дуже часто: безсоння.

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

З боку органів зору. Дуже часто: посилене слезовиділення; кон'юнктивіт.

З боку серця. Часто: серцева недостатність.

З боку судин. Дуже часто: лімфоедема.

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Дуже часто: носові кровотечі; біль у глотці та гортані; назофарингіт; задишка; кашель; ринорея.

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота; діарея; блювання; запор; стоматит; диспепсія; біль у животі.

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія; артралгія; біль у кінцівках; кістковий біль; біль у спині.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: астенія; периферичний набряк; гарячка; підвищена втомлюваність; запалення слизових оболонок; біль; гостре респіраторне захворювання; біль у грудях; озноб. Часто: летаргія.

Результати досліджень. Дуже часто: збільшення маси тіла.

Опис певних побічних реакцій, відзначених у хворих на рак молочної залози, які отримували терапію Доцетакселом у дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом.

З боку серця. Симптоматична серцева недостатність повідомлялась у 2,2 % пацієнтів, які отримували доцетаксел та трастузумаб, і була відсутня у пацієнтів, які проходили монотерапію доцетакселом. Попередня ад'ювантна терапія із застосуванням антрацикліну проводилась у 64 % пацієнтів з групи комбінованої терапії доцетакселом та трастузумабом та у 55 % пацієнтів з групи монотерапії доцетакселом.

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, які перебувають на монотерапії доцетакселом).

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном при лікуванні раку молочної залози.

Інфекції та інвазії. Часто: кандидоз слизової оболонки ротової порожнини (G3/4: <1 %).

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 1 %); зниження апетиту. Часто: зневоднення (G3/4: 2 %).

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

З боку органів зору. Дуже часто: посилене слюзовиділення.

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Дуже часто: біль у глотці та гортані (G3/4: 2 %). Часто: задишка (G3/4: 1 %); кашель (G3/4: <1 %); носові кровотечі (G3/4: <1 %).

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: стоматит (G3/4: 18 %); діарея (G3/4: 14 %); нудота (G3/4: 6 %); блювання (G3/4: 4 %); запор (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 2 %); диспепсія. Часто: біль у верхній ділянці живота; сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: долонно-підшовний 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 %).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (G3/4: 2 %); артралгія (G3/4: 1 %). Часто: болі в кінцівках (G3/4: <1 %); біль у спині (G3/4: 1 %).

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: астенія (G3/4: 3 %); гарячка (G3/4: 1 %); підвищена втомлюваність/загальна слабкість (G3/4: 5 %); периферичний набряк (G3/4: 1 %). Часто: летаргія; біль.

Результати досліджень. Часто: зменшення маси тіла; збільшення маси тіла; підвищення рівня білірубіну в крові G3/4 (9 %).

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном при лікуванні раку передміхурової залози.

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекції (G3/4: 3,3 %).

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.

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 0,6 %).

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

З боку органів зору. Часто: посилене слюзовиділення (G3/4: 0,6 %).

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

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Часто: носові кровотечі (G3/4: 0 %); задишка (G3/4: 0,6 %); кашель (G3/4: 0 %).

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 2,4 %); діарея (G3/4: 1,2 %); стоматит/фарингіт (G3/4: 0,9 %); блювання (G3/4: 1,2 %).

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція; ураження нігтів (нетяжкі). Часто: висипання з лущенням шкіри (G3/4: 0,3 %).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Часто: артралгія (G3/4: 0,3 %); міалгія (G3/4: 0,3 %).

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: підвищена втомлюваність (G3/4: 3,9 %); затримка рідини в організмі (нетяжка: 0,6 %).

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» в дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом як ад'ювантної терапії при лікуванні раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів (TAX316) та без ураження лімфатичних вузлів (GEICAM 9895) – зведені дані.

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 2,4 %); нейтропенічна інфекція (G3/4: 2,7 %).

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: дані відсутні).

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 1,5 %).

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 %); нейрокортикальні розлади (G3/4: 0,3 %); мозочкові розлади (G3/4: 0,1 %). Нечасто: синкопальний стан (G3/4: 0 %); нейротоксичність (G3/4: 0 %); сонливість (G3/4: 0 %).

З боку органів зору. Дуже часто: кон'юнктивіт (G3/4: < 0,1 %). Часто: посилене слюзовиділення (G3/4: <0,1 %).

З боку серця. Часто: аритмія (G3/4: 0,2 %); застійна серцева недостатність.

З боку судин. Дуже часто: вазодилатація (G3/4: 0,5 %). Часто: артеріальна гіпотензія (G3/4: 0 %); флебіт (G3/4: 0 %). Нечасто: лімфоедема (G3/4: 0 %).

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Часто: кашель (G3/4: 0 %).

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 6 %); блювання (G3/4: 4,2 %); діарея (G3/4: 3,4 %); запор (G3/4: 0,5 %). Часто: біль у животі (G3/4: 0,4 %). Нечасто: коліти/ентерити/перфорація товстої кишки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 0,1 %); шкірні прояви токсичності (G3/4: 0,6 %); ураження нігтів (G3/4: 0,4 %).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Дуже часто: міалгія (G3/4: 0,7 %); артралгія (G3/4: 0,2 %).

З боку статевих органів та молочних залоз. Дуже часто: аменорея (G3/4: дані відсутні).

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: астенія (G3/4: 10 %); гарячка (G3/4: дані відсутні); периферичний набряк (G3/4: 0,2 %).

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

0,2 %).

Опис певних побічних реакцій, відзначених у пацієнтів, які отримують як ад'ювантну терапію ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом при лікуванні раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів (ТАХ316) та без ураження лімфатичних вузлів (GEICAM 9895).

З боку нервової системи. У процесі дослідження раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів (ТАХ316) периферична сенсорна нейропатія зберігалася протягом періоду подальшого спостереження у 84 осіб (11,3 %) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, та у 15 пацієнтів (2 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС. У кінці періоду спостереження (середній період спостереження – 8 років), периферична сенсорна нейропатія спостерігалася у 10 пацієнтів (1,3 %) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, та у 2 пацієнтів (0,3 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС.

У дослідженні GEICAM 9805 периферична сенсорна нейропатія, яка почалася протягом періоду лікування, зберігалася у періоді спостереження у 10 пацієнтів (1,9 %) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, і у 4 пацієнтів (0,8 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС. Наприкінці періоду спостереження (середній період спостереження 10 років і 5 місяців), периферична сенсорна нейропатія триває у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, і у 1 пацієнта (0,2 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС.

З боку серця. У дослідженні ТАХ316 у 26 пацієнтів (3,5 %) у групі, що лікувалася за схемою ТАС, та 17 пацієнтів (2,3 %) з групи, що отримувала лікування за схемою FАС, спостерігалася застійна серцева недостатність. За винятком одного хворого, у всіх пацієнтів у кожній групі через понад 30 днів після закінчення періоду лікування діагностувалась застійна серцева недостатність. Два пацієнти з групи ТАС і 4 пацієнти з групи FАС померли через серцеву недостатність.

У дослідженні GEICAM 9805 у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, і у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС, зафіксована серцева недостатність протягом періоду спостереження. Наприкінці періоду спостереження (фактичний середній період спостереження – 10 років і 5 місяців) жоден пацієнт не мав хронічної серцевої недостатності (ХСН) у групі, яка лікувалася за схемою ТАС, проте 1 пацієнт у цій групі помер внаслідок розширеної кардіоміопатії; ХСН спостерігалася у 1 пацієнта (0,2 %) у групі, яка лікувалася за схемою FАС.

З боку шкіри та підшкірної основи. У дослідженні ТАХ316 алопеція, яка зберігалась протягом періоду спостереження після закінчення хіміотерапії, повідомлялася у 687 із 744 (92,3 %) пацієнтів, які отримували терапію ТАС, та у 645 із 736 (87,6 %) пацієнтів, які лікувалися за схемою FАС.

На завершення періоду подальшого спостереження (фактичний середній період подальшого спостереження – 8 років) алопеція зберігалась у 29 пацієнтів із групи ТАС (3,9 %) та у 16 пацієнтів із групи FАС (2,2 %).

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

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. У дослідженні ТАС316 аменорея, яка почалася під час періоду лікування і утримувалася протягом подальшого спостереження після закінчення хіміотерапії, відмічалася у 202 з 744 пацієток (27,2 %) в групі застосування схеми ТАС і у 125 з 736 пацієток (17,0 %) в групі застосування схеми FАС. На кінець періоду подальшого спостереження (медіана тривалості подальшого спостереження становила 8 років) аменорея утримувалася у 121 з 744 пацієток (16,3 %) в групі застосування схеми ТАС і у 86 пацієток (11,7 %) в групі застосування схеми FАС.

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

Загальні розлади та ускладнення у місці введення.

У дослідженні ТАС316 периферичні набряки, що виникли протягом періоду лікування і зберігалися в період спостереження після закінчення хіміотерапії, спостерігалися у 119 із 744 пацієнтів у групі ТАС (16,0 %) і у 23 із 736 пацієнтів у групі FАС (3,1 %). Наприкінці періоду спостереження (фактичний медіальний період спостереження – 8 років), відзначено збереження периферичних набряків у 19 пацієнтів із групи ТАС (2,6 %) і у 4 пацієнтів із групи FАС (0,5 %).

У дослідженні ТАС316 лімфатичні набряки, що виникли протягом періоду лікування і зберігалися в подальшому після закінчення хіміотерапії, спостерігалися у 11 із 744 пацієнтів групи ТАС (1,5 %) і у 1 з 736 пацієнтів групи FАС (0,1 %). Наприкінці періоду спостереження (фактичний медіальний період спостереження – 8 років) лімфатичні набряки зберігалися у 6 пацієнтів із групи ТАС (0,8 %) і у 1 пацієнта із групи FАС (0,1 %).

У дослідженні ТАС316 астения, що почалася протягом періоду лікування і зберігалася після закінчення хіміотерапії, спостерігалася у 236 із 744 пацієнтів із групи ТАС (31,7 %) і у 180 із 736 пацієнтів групи FАС (24,5 %). Наприкінці періоду спостереження (фактичний медіальний період спостереження 8 років) астенія була у 29 пацієнтів із групи ТАС (3,9 %) і у 16 пацієнтів із групи FАС (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 периферичні набряки, що почалися протягом періоду лікування, зберігалися в період спостереження у 4 хворих (0,8 %) у групі ТАС і у 2 пацієнтів (0,4 %) у групі FАС. У кінці періоду спостереження (середній період спостереження 10 років і 5 місяців) не було цих набряків у пацієнтів (0 %) групи ТАС і був випадок периферичних набряків у 1 пацієнта (0,2 %) групи FАС.

Лімфатичні набряки, що почалися протягом періоду лікування, зберігалися у період спостереження у 5 пацієнтів (0,9 %) групи ТАС і у 2 пацієнтів (0,4 %) групи FАС. Наприкінці періоду спостереження, лімфатичний набряк спостерігався у 4 пацієнтів (0,8 %) групи ТАС та у 1 пацієнта (0,2 %) групи FАС.

Спостерігалася астенія, яка почалася протягом періоду лікування і зберігалася в період

спостереження у 12 пацієнтів (2,3 %) групи ТАС і у 4 пацієнтів (0,8 %) групи FАC. Наприкінці спостереження астения спостерігалася у 2 хворих (0,4 %) групи ТАС, а також у 2 пацієнтів (0,4 %) групи FАC.

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 FАC. 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 FАC. 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 FАC.

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 FАC жодних випадків не спостерігалось.

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

Нейтропенічні ускладнення.

Дані, наведені далі в таблиці, свідчать, що частота розвитку нейтропенії, фебрильної нейтропенії та нейтрофільних інфекцій IV ступеня тяжкості зменшилась у пацієнтів, які першими отримали профілактично Г-КСФ, до того, як це стало обов'язковим у групі ТАС дослідження GEICAM.

Нейтрофільні ускладнення у пацієнтів, які отримували ТАС із попереднім профілактичним застосуванням Г-КСФ та без нього (GEICAM 9805)

	<u>Без первинної профілактики із застосування Г-КСФ (n=111) n (%)</u>	<u>З первинною профілактикою із застосуванням Г-КСФ (n=421) n (%)</u>
Нейтропенія (IV ступеня)	104 (93,7)	135 (32,1)
Фебрильна нейтропенія	28 (25,2)	23 (5,5)
Нейтропенічна інфекція	14 (12,6)	21 (5)
Нейтропенічна інфекція (III-IV ступеня тяжкості)	2 (1,8)	5 (1,2)

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування аденокарциноми шлунка.

Інфекції та інвазії. Дуже часто: нейтропенічні інфекції; інфекційні захворювання (G3/4: 11,7 %).

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.

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 11,7 %).

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 %).

З боку органів зору. Часто: посилене слюзовиділення (G3/4 %).

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: діарея (G3/4: 19,7 %); нудота (G3/4: 16 %); стоматит (G3/4: 23,7 %); блювання (G3/4: 14,3 %). Часто: запор (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 1 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,7 %).

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

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: летаргія (G3/4: 19 %); гарячка (G3/4: 2,3 %); затримка рідини в організмі (тяжка/небезпечна для життя: 1 %).

Ураження крові та лімфатичної системи. Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції виникали відповідно у 17,2 % та 13,5 % пацієнтів незалежно від застосування Г-КСФ. Вторинну профілактику з використанням Г-КСФ проводили у 19,3 % пацієнтів (10,7 % з циклів). Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції спостерігалися, відповідно, у 12,1 % та 3,4 % пацієнтів, які отримували профілактично Г-КСФ, та у 15,6 % і 12,9 % пацієнтів, які не отримували профілактично Г-КСФ.

ДОЦЕТАКСЕЛ «ЕБЕВЕ» у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування раку голови та шиї.

· Індукційна хіміотерапія з наступним застосуванням променевої терапії (TAX 323):

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 6,3 %); нейтропенічні інфекції.

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

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 76,3 %); анемія (G3/4: 9,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 5,2 %). Часто: фебрильна нейтропенія.

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

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 0,6%).

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

З боку органів зору. Часто: посилене слюзовиділення; кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та рівноваги. Часто: погіршення слуху.

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота (G3/4: 0,6 %); стоматит (G3/4: 4,0 %); діарея (G3/4: 2,9 %); блювання (G3/4: 0,6 %). Часто: запор; езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,6 %); біль у животі; диспепсія; шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,6 %).

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 10,9 %). Часто: висипання зі свербжею; сухість шкіри; посилене злучування шкірного епітелію (G3/4: 0,6 %).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.. Часто: міалгія (G3/4: 0,6 %).

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. 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 наступним застосуванням хіміорадіотерапії (TAX 324):

Інфекції та інвазії. Дуже часто: інфекційні захворювання (G3/4: 3,6 %). Часто: запор, нейтропенічні інфекції.

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

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже часто: нейтропенія (G4: 83,5 %); анемія (G3/4: 12,4 %); тромбоцитопенія (G3/4: 4 %) фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи. Нечасто: реакції гіперчутливості.

З боку харчування та обміну речовин. Дуже часто: анорексія (G3/4: 12 %).

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

З боку органів зору. Часто: посилене слезовиділення. Нечасто: кон'юнктивіт.

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

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

З боку судин. Нечасто: ураження вен.

З боку шлунково-кишкового тракту. 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 %); запор (G3/4: 0,4 %). Часто: диспепсія (G3/4: 0,8 %); біль у животі (G3/4: 1,2 %); шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,4 %).

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже часто: алопеція (G3/4: 4,0 %); висипання зі свербжею. Часто: підвищена сухість шкіри; посилене злучування шкірного епітелію.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини. Часто: міалгія (G3/4: 0,4 %).

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: летаргія (G3/4: 4,0 %); гарячка (G3/4: 3,6 %); затримка рідини в організмі (G3/4: 1,2 %); набряки (G 3/4: 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 хіміотерапевтичними препаратами та/або променевою терапією асоціювався з дуже рідкісними випадками розвитку гострого мієлолейкозу та маніфестації мієлодиспластичного синдрому.

Повідомляли про рецидиви первинних злоякісних новоутворень (частота невідома), включаючи неходжкінські лімфоми пов'язані з лікуванням доцетакселом у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами та/або променевою терапією, які асоціюються з рецидивами первинних злоякісних новоутворень. Були також повідомлення про гострий мієлоїдний лейкоз та мієлодиспластичний синдром (частота - нечасто) у пацієнтів, що приймали участь у ключових клінічних дослідженнях щодо лікування раку молочної залози за схемою ТАС.

З боку крові та лімфатичної системи. Повідомляли 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.

З боку імунної системи. Повідомляли про декілька випадків розвитку анафілактичного шоку, іноді летальних. Були окремі повідомлення про реакції гіперчутливості (частота невідома) на доцетаксел у пацієнтів, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості на паклітаксел.

З боку нервової системи. Окремі випадки судом або тимчасової втрати свідомості спостерігалися при введенні доцетакселу. Ці реакції іноді виникають під час інфузії препарату.

З боку органів зору. Спостерігалися дуже рідкісні випадки минулих розладів зору (спалахи, миготіння світла, скотоми), які зазвичай виникали під час інфузії препарату і були пов'язані з реакціями гіперчутливості. Реакції були оборотними і минали після припинення інфузії. У поодиноких випадках повідомлялося про посилене слъозовиділення з кон'юнктивітом або без нього, спричинене обструкцією слізних протоків, що призводило до надмірної слъозотечі. У пацієнтів, які отримували терапію доцетакселом, відзначалися випадки кістоподібного набряку макули (КНМ).

З боку органів слуху та рівноваги. Повідомляли про поодинокі випадки розвитку ототоксичності, порушення слуху та/або втрати слуху.

З боку серця. Повідомляли 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.

З боку судин. Повідомляли про рідкісні випадки розвитку венозних тромбоемболічних порушень.

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини. Повідомляли про рідкісні випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиційної пневмонії/пневмоніту, інтерстиційного 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. Повідомляли 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, ішемічного коліту, коліту іншої етіології та нейтропенічного ентероколіту. Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Дуже рідко повідомляли про випадки розвитку гепатиту, іноді летального (переважно у пацієнтів, які мали печінкову дисфункцію ще до початку хіміотерапії).

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже рідко під час лікування доцетакселом виникали шкірний червоний вовчак і бульозні висипання, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У деяких випадках розвитку побічних явищ могли зумовлювати супутні фактори. На тлі застосування доцетакселу були повідомлення також про розвиток склеродермоподібних уражень, яким передувала периферична лімфедема. Повідомляли про випадки стійкої алопеції.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Повідомляли про випадки порушення функції нирок та ниркової недостатності. Приблизно у 20 % таких випадків не супроводжувалися факторами ризику розвитку гострої ниркової недостатності, як супутнє застосування нефротоксичних лікарських засобів та шлунково-кишкові розлади.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення. Повідомляли 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).

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

Спостерігалася реакція у місці введення ін'єкції (повторна шкірна реакція у місці попередньої екстравазації після введення доцетакселу в інше місце) у місці попередньої екстравазації (частота невідома).

Повідомляли про рідкісні випадки розвитку зневоднення та набряку легень.

Метаболічні та аліментарні розлади. Повідомляли про випадки гіпонатріємії, головним чином асоційовані з дегідратацією, блюванням та пневмонією.

Спостерігалися гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія – при розладах шлунково-кишкового тракту, особливо при діарей.

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

Термін придатності. 2 роки.

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

Несумісність. Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному флаконі (окрім 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду).

Упаковка. По 2 мл (20 мг) або 8 мл (80 мг), або 16 мл (160 мг) у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ, Австрія

FAREVA Unterach GmbH, Austria

(повний цикл виробництва)

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Austria

(випуск серії)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія