**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# Доцетаксел Амакса

# Docetaxel Amaxa

***Склад:***

*діюча речовина:* доцетаксел;

1 мл концентрату містить 20 мг доцетакселу;

*допоміжні речовини:* полісорбат 80, етанол безводний, кислота лимонна (Е 330).

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

***Основні фізико-хімічні властивості:*** **прозора маслянista рідина від жовтого до жовто-коричневого кольору.**

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01C D02.

## *Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Доцетаксел Амакса є антинеопластичним препаратом, механізм дії якого базується на тому, що препарат сприяє накопиченню тубуліну у мікротрубочках клітин та перешкоджає їх 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 у клітинах, яка відіграє важливу роль для реалізації життєво важливих функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі. Клоногенний аналіз *in vitro* показав цитотоксичність доцетакселу щодо різних мишачих та людських ліній пухлинних клітин, а також до клітин щойно видалених пухлин людини. Доцетаксел Амакса досягає значних концентрацій у міжклітинній рідині і забезпечує високу тривалість життя клітин. Крім того, доцетаксел виявляє активність щодо деяких (хоча і не до всіх) клітинних ліній, у яких відбувається експресія р-глікопротеїну, що кодується геном медикаментозної полірезистентності. У дослідженнях *in vivo* виявилося, що дія доцетакселу не залежить від режиму застосування та проявляється широким спектром протипухлинної активності щодо поширених пухлин: як експериментальних пухлин мишей, так і прищеплених людських пухлин.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція. Фармакокінетика доцетакселу вивчалася в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20–115 мг/м$^2$ 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 для останньої фази частково зумовлена відносно повільним відтоком з периферійної камери.

Розподіл. Після застосування дози 100 мг/м$^2$, що вводилася інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі крові – 3,7 мкг/мл – була отримана з відповідною AUC 4,6 мкг/мл/годину. Середні показники загального кліренсу та рівноважного об'єму розподілу препарату становили, відповідно, 21 л/м$^2$/годину та 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми крові більш ніж на 95 %.

Виведення. За участю трьох хворих на рак було проведено дослідження із застосуванням радіоізотопу $^{14}$C-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 %, з калом – 75 % кількості введеного радіоізотопу. Приблизно 80 % радіоізотопу, що містився у калі, виводилося протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох другорядних метаболітів та дуже малої кількості препарату у незміненому 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 ані вік, ані стать пацієнтів.

*Порушення функції печінки.* У невеликої кількості пацієнтів (n=23), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) у ≥1,5 рази вищі за верхню межу норми (ВМН) разом зі зростанням рівня лужної фосфатази у ≥2,5 рази вище за 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 з легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих з тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

Комбінована терапія

*Доксорубіцин.* При застосуванні у комбінації з іншими препаратами доцетаксел не впливав на кліренс доксорубіцину та рівень доксорубіцину (і його метаболітів) у плазмі крові. Супутнє застосування доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду не впливало на фармакокінетику даних лікарських засобів.

*Капецитабін.* Клінічне дослідження I фази, в якому оцінювався вплив капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та навпаки, не виявило ні впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу ($C_{max}$ та AUC), ні впливу доцетакселу на фармакокінетику відповідного метаболіту капецитабіну – 5'-DFUR (5'-дезокси-5-фторуридину).

*Цисплатин*. Кліренс доцетакселу, що застосовувався у комбінації з цисплатином, був подібний до того, що спостерігався при монотерапії доцетакселом. Фармакокінетичний профіль цисплатину, введеного одразу після інфузії доцетакселу, є подібним до того, що спостерігався при монотерапії цисплатином.

*Цисплатин та 5-фторурацил*. Комбіноване застосування доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу у 12 пацієнтів зі солідними пухлинами не змінювало фармакокінетику жодного з даних лікарських засобів.

*Преднізон та дексаметазон*. Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу після стандартної премедикації дексаметазоном вивчався у 42 пацієнтів. Не спостерігалося будь-якого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

*Рак молочної залози.* Доцетаксел Амакса в комбінації з доксорубіцином та 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.

Доцетаксел Амакса в комбінації з доксорубіцином призначений для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію даного захворювання.

Доцетаксел Амакса як монотерапія призначений для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної терапії, яка включала антрациклін або алкілувальні засоби.

Доцетаксел Амакса в комбінації з трастузумабом призначений для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з підвищеною експресією HER-2 пухлинними клітинами, які раніше не одержували хіміотерапію з приводу метастазів.

Доцетаксел Амакса в комбінації з капецитабіном призначений для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної хіміотерапії, яка включала антрациклін.

*Недрібноклітинний рак легенів.* Доцетаксел Амакса призначений для лікування пацієнтів з

місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легенів після неефективної хіміотерапії.

Доцетаксел Амакса в комбінації з цисплатином призначений для лікування пацієнтів з неоперабельним, місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легенів, якщо попередня хіміотерапія з приводу цього стану не проводилася.

*Рак передміхурової залози.* Доцетаксел Амакса в комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів з метастатичним, стійким до кастрації раком передміхурової залози.

Доцетаксел Амакса 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 шлунку.* Доцетаксел Амакса в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом призначений для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунку, включаючи аденокарциному гастроезофагеального відділу, які попередньо не одержували хіміотерапію з приводу метастазів.

*Рак голови та шиї.* Доцетаксел Амакса в 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 препарату. Вихідний рівень нейтрофілів <1500 клітин/мм$^3$. Тяжкі порушення функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати також протипоказання для застосування інших лікарських засобів, які призначаються в комбінації з доцетакселом.

***Особливі заходи безпеки.***

Доцетаксел Амакса є антинеопластичною речовиною; як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід проявляти обережність при поводженні з препаратом та приготуванні розчину доцетакселу. Рекомендується використовувати рукавички.

При потраплянні концентрату доцетакселу, відновленого розчину або розчину для інфузій на шкіру слід негайно та ретельно промити уражену ділянку водою з милом. При потраплянні концентрату доцетакселу, відновленого розчину або розчину для інфузій на слизові оболонки слід негайно та ретельно промити уражену ділянку водою.

*Підготовка до внутрішньовенного введення*

Приготування розчину для інфузій

НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ інші лікарські засоби, що містять доцетаксел та складаються з 2 флаконів (концентрат та розчинник), з даним лікарським засобом. Доцетаксел Амакса, концентрат для

розчину для інфузій, НЕ ПОТРЕБУЄ розведення розчинником та відразу готовий для додавання до інфузійного розчину. Кожен флакон призначений для одноразового використання та повинен бути використаний негайно. Якщо флакони зберігаються у холодильнику, перед використанням коробки з Доцетакселом Амакса, концентратом для розчину для інфузій, повинні постояти протягом 5 хвилин при температурі 20–25 °C.

Для одержання дози, необхідної для одного пацієнта, може бути використано більше одного флакона препарату Доцетаксел Амакса. Необхідну кількість доцетакселу асептично вилучають за допомогою каліброваного шприца з голкою 21 калібру. Необхідний об’єм доцетакселу повинен бути введений за допомогою однієї ін’єкції (одне натискання) в інфузійний мішок або пляшку 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або 9 мг/мл (0,9 %) розчин хлориду натрію для інфузій. Якщо потрібна доза перевищує 190 мг доцетакселу, слід використовувати більший об’єм рідини для інфузії, щоб концентрація доцетакселу не перевищувала 0,74 мг/мл. Коливальними рухами перемішують вміст інфузійного пакета чи флакона. Інфузійний пакет із розчином повинен бути використаний протягом 8 годин при температурі нижче 25 °C, включаючи одну годину тривалості інфузії. Хоча час контакту є дуже коротким, як запобіжний захід рекомендуються виключно ПВХ-трубки та засоби введення.

Як і всі парентеральні препарати, Доцетаксел Амакса потрібно візуально оглянути перед використанням. Розчини, що містять забруднення або осад, слід утилізувати. Будь-який невикористаний препарат або відходи повинні проходити утилізацію відповідно до вимог місцевого законодавства.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Кількість спирту, що міститься в даному лікарському засобі, може змінити дію інших лікарських засобів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватись при одночасному введенні препаратів, які індукують, пригнічують або метаболізуються під дією цитохрому Р450-3А (можуть пригнічувати фермент конкурентним способом), таких як циклоспорин, кетоконазол, еритроміцин. Як результат, необхідно з обережністю призначати одночасне лікування цими препаратами, оскільки існує потенційна можливість значущої взаємодії.

При застосуванні у комбінації з інгібіторами CYP3A4 частота побічних реакцій на доцетаксел може підвищитись в результаті уповільнення метаболізму. При неможливості уникнення застосування у комбінації з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин і вориконазол) потрібно гарантувати ретельне клінічне спостереження. Під час застосування потужних інгібіторів CYP3A4 доцільно коригувати дозу доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»). У фармакокінетичному дослідженні за участю 7 пацієнтів одночасне введення доцетакселу та потужного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу призвело до значного зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Фармакокінетичні властивості доцетакселу при наявності преднізону досліджувались за участю пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується CYP3A4, а преднізон, як відомо, індукує CYP3A4. Не спостерігалось жодного значущого впливу преднізону на фармакокінетичні показники доцетакселу.

Доцетаксел Амакса демонструє високий рівень зв’язування з білками плазми крові (>95 %). Хоча потенційна взаємодія доцетакселу *in vivo* з одночасно призначеними лікарськими засобами формально не досліджувалась, взаємодія *in vitro* з препаратами, які демонструють високий ступінь зв’язування з білками, такими як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропафенон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол і натрію вальпроат, не впливала негативно на зв’язування доцетакселу з білками. Крім того, дексаметазон не впливав на зв’язування доцетакселу з білками. Доцетаксел не впливав на зв’язування з білками дигітоксину.

Супутнє застосування доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду не впливало на фармакокінетику цих лікарських засобів. Обмежені дані, одержані в неконтрольованому дослідженні, давали змогу припустити взаємодію між доцетакселом і карбоплатином. При комбінації з доцетакселом кліренс карбоплатину був приблизно на 50 % більшим за величини, про які раніше повідомляли при застосуванні карбоплатину як монотерапії.

***Особливості застосування.***

Пацієнтам із раком молочної залози, недрібноклітинним раком легенів за відсутності протипоказань можна проводити премедикацію, яка полягає в пероральному прийомі кортикостероїдів, таких як дексаметазон, у дозі 16 мг на добу (наприклад, 8 мг 2 рази на добу) протягом 3 днів, починаючи за 1 день до введення доцетакселу, що може зменшити частоту розвитку та вираженість реакцій гіперчутливості. У пацієнтів із раком простати премедикація проводиться пероральним препаратом дексаметазон у дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематологічні зміни при застосуванні препарату. Нейтропенія – найбільш поширена побічна реакція при лікуванні доцетакселом. Найнижчий рівень нейтрофілів спостерігається в середньому на 7-й день лікування, але час досягнення піка нейтропенії може бути коротшим у пацієнтів, які раніше неодноразово отримували курси протипухлинної терапії. Усім пацієнтам, які приймають доцетаксел, необхідно проводити ретельний моніторинг картини периферичної крові. Пацієнтам можна відновлювати лікування доцетакселом у складі нового циклу хіміотерапії лише після того, як кількість нейтрофілів після завершення попереднього циклу відновиться до ≥1500 клітин/мм$^3$ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо на тлі лікування доцетакселом розвивається тяжка нейтропенія (<500 клітин/мм$^3$ протягом 7 днів і більше), рекомендується зменшити дозу препарату в наступному циклі хіміотерапії або застосувати відповідне симптоматичне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (TCF), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися рідше, якщо застосовувався гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ). Пацієнти, які лікуються TCF, для зниження ризику ускладнених нейтропеній (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічних інфекцій) мають отримувати профілактично Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються TCF, 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 циклофосфамідом (TAC), фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція виникали рідше, якщо пацієнти 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 чи нейтропенічної інфекції). За станом пацієнтів, які одержують ТАС, необхідно ретельно спостерігати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Рекомендовано застосовувати з обережністю пацієнтам з нейтропенією, особливо за наявності підвищеного ризику ускладнень з боку ШКТ. Хоча більшість таких випадків спостерігалася протягом першого або другого циклу хіміотерапії з доцетакселом, ентероколіти можуть розвинутися у будь-який час та можуть призвести до летального наслідку вже в перший день після виникнення. За пацієнтами слід уважно спостерігати щодо ранніх ознак серйозних випадків гастротоксичності (див. розділи «Особливості застосування» (підрозділ «Гематологічні зміни при застосуванні препарату»), «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Реакції гіперчутливості. Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо розвитку реакцій гіперчутливості, особливо під час першої та другої інфузій. Реакції гіперчутливості можуть виникнути в перші хвилини інфузії доцетакселу, тому повинні бути доступні засоби, необхідні для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму. Якщо розвинулись такі легкі прояви реакції гіперчутливості, як почервоніння чи місцеві шкірні реакції, немає необхідності у відміні лікування. Однак тяжкі реакції, наприклад виражена артеріальна гіпотензія, бронхоспазм або генералізовані висипання/еритема або у дуже рідкісних випадках потенційно летальна анафілаксія, вимагають негайного припинення введення доцетакселу і призначення відповідної терапії. Не дозволяється повторно застосовувати доцетаксел пацієнтам, у яких спостерігалась тяжка реакція гіперчутливості на цей препарат. Пацієнти, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до паклітакселу, мають ризик розвитку реакцій гіперчутливості до доцетакселу, включаючи більш тяжкі прояви. Слід моніторити стан таких пацієнтів на початку терапії доцетакселом.

Реакції з боку шкіри. Були випадки розвитку локалізованої еритеми шкіри кінцівок (на долонях та підошвах 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 з тяжкою затримкою рідини в організмі, наприклад у вигляді плеврального випоту, перикардіального випоту й асциту.

Респіраторні розлади. Повідомлялося про випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціального захворювання легенів, фіброзу легенів та дихальної недостатності, які можуть бути летальними. У

пацієнтів, які отримували супутню променеву 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 порушеннями функції печінки. Пацієнти, у яких на тлі монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м$^2$ визначаються підвищені рівні трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН і лужної фосфатази більше ніж у 2,5 рази 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 астенія. 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 білірубіну (>ВМН) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 рази 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 доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у пацієнтів з аденокарциномою шлунку одним із критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН, асоційованими з підвищеними рівнями лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН та білірубіну – більше ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, препарат взагалі не слід застосовувати цій категорії пацієнтів, якщо немає нагальної потреби. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях хворим із порушеннями функції печінки немає.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Немає даних щодо лікування доцетакселом пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок.

Нервова система. Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності потребує зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Кардіотоксична дія. Серцева недостатність спостерігалась у пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з трастузумабом, особливо після хіміотерапії, що містила препарати групи антрациклінів (доксорубіцин або епірубіцин). Серцева недостатність може бути помірною або тяжкою і асоціюватись з високим ризиком смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є необхідність застосовувати доцетаксел у комбінації з трастузумабом, пацієнтам необхідно пройти обстеження серцево-судинної системи до початку терапії. Надалі необхідно проводити моніторинг функцій серця (наприклад, кожні 3 місяці) для виявлення пацієнтів, у яких може розвинутися серцева дисфункція. Більш детальна інформація міститься в інструкції трастузумабу.

Повідомлялося про шлуночкові аритмії, включаючи шлуночкові тахікардії (іноді з летальними наслідками) у пацієнтів, які лікувалися комбінованою терапією доцетакселу з доксорубіцином,

5-фторурацилом та/або циклофосфамідом (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується проводити базову кардіологічну оцінку до початку лікування.

Розлади з боку органів зору. У пацієнтів, які отримували доцетаксел, спостерігалися випадки кістоподібного набряку макули (КНМ). Пацієнтам із 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 новоутворення. Повідомлялося про випадки виникнення другого первинного злоякісного новоутворення при комбінованому застосуванні доцетакселу з протипухлинною терапією, для якої відомий зв'язок з виникненням другого первинного злоякісного новоутворення. Друге первинне злоякісне новоутворення (включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром та неходжкінську лімфому) може виникнути через кілька місяців або років після лікування із застосуванням доцетакселу. Слід проводити моніторинг стану пацієнтів щодо можливого розвитку другого первинного злоякісного новоутворення (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. Контрацептивні засоби необхідно застосовувати як чоловікам, так і жінкам протягом усього періоду лікування та для чоловіків після припинення терапії ще протягом щонайменше 6 місяців (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід уникати одночасного застосування доцетакселу зі сильними інгібіторами CYP3A4, такими як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин і вориконазол (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Додаткові застереження при застосуванні в ад'ювантній 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 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.* Слід спостерігати за станом пацієнтів для виявлення можливих симптомів застійної серцевої недостатності (ЗСН) під час лікування і в процесі 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 «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

*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), в остаточному аналізі не було повною мірою продемонстровано позитивне співвідношення користь/ризик схеми терапії ТАС у таких пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Пацієнти літнього віку.* Аналіз даних з безпеки у пацієнтів віком від 60 років, які отримували комбінацію доцетаксел 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 пацієнтами 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 з вивчення раку передміхурової залози, 209 пацієнтів були віком від 65 років, а 68 пацієнтів були віком від 75 років. Серед пацієнтів, які отримували доцетаксел 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 реакції 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. 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 цисплатином 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 реакцій у пацієнтів старшого віку була вищою, ніж у пацієнтів молодшого віку. У пацієнтів віком від 65 років на ≥10 % частіше, ніж у молодших пацієнтів, виникали такі побічні реакції (усіх ступенів вираженості): в'ялість, 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 1 мл лікарського засобу; за кількістю спирту це еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина. Препарат шкідливий для пацієнтів, які 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 дорослим пацієнтам з груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією. Необхідно враховувати можливий вплив препарату на центральну нервову систему.

Кількість спирту, що міститься у даному лікарському засобі, може впливати на ефективність інших лікарських засобів та на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

*Застосування у період вагітності або годуванню груддю.*

*Вагітність.* Даних про застосування доцетакселу вагітним жінкам немає. В експериментах на тваринах доцетаксел виявляв ембріотоксичний та фетотоксичний вплив; крім того, у пацюків застосування препарату призвело до зниження фертильності. Доцетаксел може заподіяти шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам, тому препарат не слід призначати жінкам у період вагітності, за винятком випадків, коли існує нагальна потреба. Жінкам репродуктивного віку, які одержують доцетаксел, рекомендовано запобігати вагітності, а у разі її виникнення слід негайно повідомити лікаря.

Ефективні методи контрацепції необхідно використовувати протягом усього періоду лікування.

*Фертильність.* У процесі доклінічних досліджень доцетаксел чинив генотоксичну дію і впливав на фертильність дослідних тварин-самців. Таким чином, чоловікам, які отримують доцетаксел, рекомендується застосовувати належні засоби контрацепції протягом періоду лікування і впродовж 6 місяців після завершення лікування та розглянути можливість консервації сперми перед початком лікування.

*Годування груддю.* Доцетаксел є ліпофільною субстанцією, однак невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Через можливий розвиток побічних реакцій у немовлят необхідно припинити годування груддю під час терапії доцетакселом.

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

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та використовувати інші механізми не проводились. Кількість спирту, що міститься в доцетакселі, може порушувати здатність пацієнтів керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Таким чином, пацієнтів слід попередити про потенційний вплив вмісту спирту в лікарському засобі та побічних ефектів цього лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, а також не рекомендувати їм керувати автотранспортом або іншими механізмами, якщо в них виникають ці побічні реакції під час лікування.

***Спосіб застосування та дози.***

Застосування доцетакселу повинно обмежуватися відділеннями, що спеціалізуються на

цитотоксичній хіміотерапії, і проводитися виключно під наглядом лікаря, який має досвід застосування протиракової хіміотерапії (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Рекомендовані дози. При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку шлунку, раку голови та шиї можна застосовувати (якщо не протипоказано) премедикацію кортикостероїдами для перорального застосування, такими як дексаметазон 16 мг на добу (наприклад, 8 мг 2 рази на добу) протягом 3 днів; перша доза вводиться за 1 день до першого введення доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, враховуючи одночасне застосування преднізону або преднізолону, рекомендований режим премедикації полягає у пероральному застосуванні дексаметазону 8 мг за 12 годин, 3 години та 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 приймати Г-КСФ. Доцетаксел Амакса вводиться інфузійно протягом 1 години кожні 3 тижні.

Рак молочної залози. При ад’ювантній терапії операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів та без нього рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м$^2$, що вводиться через 1 годину після застосування доксорубіцину (50 мг/м$^2$) та циклофосфаміду (500 мг/м$^2$) кожні 3 тижні протягом 6 циклів (схема ТАС) (див. підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу для монотерапії становить 100 мг/м$^2$. Як терапію першої лінії доцетаксел 75 мг/м$^2$ застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м$^2$).

Доцетаксел застосовують кожні 3 тижні у рекомендованій дозі 100 мг/м$^2$ у комбінації з трастузумабом, який призначають щотижня. В опорному клінічному дослідженні доцетакселу перша інфузія розпочиналась наступного дня після введення першої дози трастузумабу. У разі якщо пацієнт добре переніс попередню дозу трастузумабу, наступні дози доцетакселу вводились негайно після завершення інфузій трастузумабу. Для одержання інформації про дозування та введення трастузумабу дивіться «Загальну характеристику лікарського засобу» трастузумабу.

У комбінації з капецитабіном доцетаксел застосовують у рекомендованій дозі 75 мг/м$^2$ кожні 3 тижні; капецитабін при цьому вводять у дозі 1250 мг/м$^2$ 2 рази на добу (не пізніше ніж через 30 хв після вживання їжі) протягом 2 тижнів з подальшою однотижневою перервою. Для визначення дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла потрібно звернутися до «Загальної характеристики лікарського засобу» капецитабіну.

Недрібноклітинний рак легенів. При лікуванні пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, які раніше не отримували хіміотерапію, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м$^2$, одразу після чого вводиться цисплатин (75 мг/м$^2$) протягом 30–60 хв. Для лікування пацієнтів, у яких раніше хіміотерапія препаратами на основі платини виявилася неуспішною, рекомендована монотерапія 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 призначають також преднізон або преднізолон 5 мг 2 рази на добу 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 2 рази на добу.

Аденокарцинома шлунку. Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м$^2$, що вводиться інфузійно протягом 1 години, після цього вводять цисплатин у дозі 75 мг/м$^2$ інфузійно протягом 1–3 годин (обидва препарати призначають тільки в 1-й день), негайно після закінчення введення цисплатину починають інфузію 5-фторурацилу (750 мг/м$^2$ на добу), яку продовжують безперервно протягом 5 діб. Лікування повторюють кожні 3 тижні. Пацієнтам необхідно проводити премедикацію антиеметичними (протиблювальними) засобами та відповідну гідратацію (вживання достатньої кількості рідини) на тлі введення цисплатину. Профілактично необхідно призначати Г-КСФ для зниження ризику розвитку гематологічних проявів токсичності (див. підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Рак голови та шиї. Пацієнтам необхідно проводити премедикацію антиеметичними препаратами та відповідну гідратацію (до та після введення цисплатину). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності хіміотерапії можна профілактично приймати Г-КСФ. Усім пацієнтам, які отримували лікування доцетакселом, у процесі досліджень у складі груп TAX 323 та TAX 324 профілактично вводили антибіотики.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією (TAX 323). Для індукційного лікування неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної плоскоклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м$^2$, що вводиться інфузійно протягом 1 години з подальшим введенням у перший день цисплатину в дозі 75 мг/м$^2$ протягом 1–3 годин, одразу після чого вводять 5-фторурацил у дозі 750 мг/м$^2$ на добу шляхом безперервної інфузії протягом 5 днів. Цю схему лікування повторюють кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити променеву терапію.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (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$^2$, що вводиться інфузійно протягом 1 години; одразу після інфузії доцетакселу в 1-й день вводять цисплатин у дозі 100 мг/м$^2$ інфузійно протягом 0,5–3 годин з наступною безперервною інфузією, з 1-го по 4-й день 5-фторурацилу в дозі 1000 мг/м$^2$ на добу. Дану схему лікування повторюють кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити хіміорадіотерапію. Для корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу необхідно дивитися відповідні інструкції.

Корекція дози під час лікування

*Загальні принципи.* Доцетаксел Амакса необхідно призначати тільки при рівні нейтрофілів ≥1500 клітин/мм$^3$. Пацієнтам, у яких на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить <500 клітин/мм$^3$ протягом більше 1 тижня, або виникають гострі тяжкі чи поступово наростаючі кумулятивні реакції з боку шкіри, або

значно виражена периферійна нейропатія, дозу доцетакселу слід зменшити зі 100 до 75 мг/м$^2$ і/або зі 75 до 60 мг/м$^2$. Якщо подібні реакції спостерігаються і на тлі прийому дози 60 мг/м$^2$, лікування необхідно припинити.

*Ад'ювантна терапія раку молочної залози.* Для пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію доцетакселом, доксорубіцином і циклофосфамідом (схема ТАС), слід зважити на доцільність первинної профілактики за допомогою Г-КСФ. Пацієнтам, які мають фебрильну нейтропенію та/або нейтропенічну інфекцію, необхідно знизити дозу доцетакселу до 60 мг/м$^2$ в усіх наступних циклах (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Для пацієнтів, які мають стоматит 3 або 4 ступеня тяжкості, дозу потрібно знизити до 60 мг/м$^2$.

*У комбінації з цисплатином.* Пацієнтам, які одержували початкову дозу доцетакселу 75 мг/м$^2$ у комбінації з цисплатином і в яких найнижчий рівень кількості тромбоцитів протягом попередніх курсів терапії становив <25000 клітин/мм$^3$, а також пацієнтам, які мають фебрильну нейтропенію, або пацієнтам з тяжкими проявами негематологічної токсичності дозу доцетакселу під час подальших курсів хіміотерапії потрібно зменшити до 65 мг/м$^2$. Для корекції доз цисплатину необхідно дивитися інструкцію цисплатину.

*У комбінації з капецитабіном.* Для корекції доз капецитабіну необхідно дивитися інструкцію капецитабіну.

- Пацієнтам, у яких вперше розвинулась токсичність II ступеня, що зберігається до наступного циклу лікування доцетакселом/капецитабіном, необхідно відкласти лікування до зменшення токсичності до 0–I ступеня, а потім поновити із застосуванням 100 % початкової дози препаратів.

- Пацієнтам із проявами токсичності II ступеня вдруге або з першим виявленням токсичності III ступеня в будь-який час протягом циклу лікування необхідно відкласти лікування до зменшення токсичності до 0–I ступеня, потім відновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м$^2$.

- При будь-яких подальших проявах токсичності або при токсичності IV ступеня необхідно припинити введення доцетакселу.

Для корекції дози трастузумабу необхідно дивитися інструкцію трастузумабу.

*У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.* Якщо, незважаючи на застосування Г-КСФ, спостерігається фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія або пов'язана з нейтропенією інфекція, дозу доцетакселу необхідно зменшити зі 75 до 60 мг/м$^2$. При подальшій появі випадків ускладненої нейтропенії дозу доцетакселу необхідно зменшити зі 60 до 45 мг/м$^2$. У разі тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості дозу доцетакселу необхідно зменшити зі 75 до 60 мг/м$^2$. Пацієнтам не слід призначати подальші цикли терапії доцетакселом доти, доки рівень нейтрофілів не відновиться до >1500 клітин/мм$^3$, а кількість тромбоцитів досягне рівня >100000 клітин/мм$^3$. Якщо симптоми токсичності зберігаються, лікування необхідно припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1

Корекція рекомендованих доз у разі проявів токсичності у пацієнтів, які отримують доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (5-ФУ)

| Прояви токсичності | Корекція доз |
|---|---|
| Діарея III ступеня тяжкості | Перший епізод: знизити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %. |
| Діарея IV ступеня тяжкості | Перший епізод: знизити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: припинити лікування. |
| Стоматит/мукозит III ступеня тяжкості | Перший епізод: знизити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: припинити введення тільки 5-ФУ в усіх подальших циклах. Третій епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %. |
| Стоматит/мукозит IV ступеня тяжкості | Перший епізод: припинити введення тільки 5-ФУ в усіх подальших циклах. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %. |

Для корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу необхідно дивитися відповідні інструкції.

В опорному клінічному дослідженні 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, із 6-ї по 15-у добу циклу) в усіх наступних циклах хіміотерапії.

Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу в умовах монотерапії цим препаратом у дозі 100 мг/м$^2$, для пацієнтів з підвищеним рівнем трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН, а також лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м$^2$ (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубіну (>ВМН) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 рази 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 доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одним із критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН, що супроводжується підвищеними рівнями лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН та білірубіну – більше ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, і препарат взагалі не слід застосовувати цій категорії хворих, якщо немає нагальної потреби.

Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях у хворих із порушеннями функції печінки немає.

*Пацієнти літнього віку.* З огляду на дані фармакокінетичних досліджень можна стверджувати, що для пацієнтів літнього віку немає спеціальних вказівок для застосування препарату. У комбінації з капецитабіном для лікування пацієнтів віком від 60 років рекомендовано зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (див. інструкцію для медичного застосування капецитабіну).

*Діти.*

Доцетаксел Амакса не рекомендований для застосування дітям через обмежену кількість

доказових даних щодо безпеки і/або ефективності застосування препарату для цієї категорії хворих. Результати досліджень щодо ефективності та безпеки застосування доцетакселу для лікування дітей не отримані.

Безпеку та ефективність застосування доцетакселу для лікування карциноми носоглотки у дітей віком від 1 місяця до 18 років дотепер не встановлено. Відповідне застосування доцетакселу для терапії раку молочних залоз, недрібноклітинного раку легенів, раку простати, раку шлунка, раку голови та шиї, не включаючи менш диференційовану карциному носоглотки II та III типів, у пацієнтів дитячого віку відсутнє.

***Передозування.***

Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату. Антидот, який можна було б застосувати при передозуванні доцетакселу, невідомий. У разі передозування пацієнта необхідно перевести у спеціалізоване відділення і ретельно контролювати показники життєдіяльності. У разі передозування можна очікувати підсилення побічних реакцій. Насамперед передбачається розвиток таких розладів, як супресія 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.***

Коротка інформація про профіль безпеки для усіх показань

Побічні реакції, зв’язок яких з доцетакселом є можливим або вірогідним, спостерігались у:

· 1312 та 121 пацієнта, які отримували 100 мг/м$^2$ та 75 мг/м$^2$ доцетакселу як монотерапію 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 пацієнта (TAX 327), які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов’язані з лікуванням);

· 1276 пацієнтів (744 та 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 шлунку (221 пацієнт з частини дослідження у рамках III фази дослідження та 79 пацієнтів з частини дослідження у рамках II фази), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов’язані з лікуванням);

· 174 та 251 пацієнта 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.

Дані реакції були описані з використанням загальних критеріїв токсичності NCI (National Cancer Institute) (ступінь вираженості 3 = G3; ступінь вираженості 3–4 = G3/4; ступінь вираженості 4 = G4), символів кодування для словника термінів побічних реакцій COSTART та термінів Медичного словника нормативно-правової діяльності MedDRA. Частота виникнення побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (неможливо оцінити на основі доступних даних). У межах кожної частотної групи побічні реакції були представлені в порядку зменшення тяжкості.

Найчастіші побічні реакції, що виникали на тлі монотерапії доцетакселом: нейтропенія (має оборотний та некумулятивний характер; в середньому пік зниження кількості нейтрофілів у крові спостерігається на 7-у добу; середня тривалість тяжкої нейтропенії (<500 клітин/мм$^3$) становить 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея, астенія. Вираженість побічних реакцій, обумовлених застосуванням доцетакселу, може зростати при комбінуванні препарату з іншими засобами для хіміотерапії.

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

Найчастіші (≥5 %) побічні ефекти комбінації доцетакселу з капецитабіном, що спостерігалися у клінічному дослідженні III фази у пацієнтів з раком молочної залози, у яких попередня терапія антрациклінами виявилася неефективною, представлені в інструкції капецитабіну.

Для комбінації з АДТ та з преднізоном або преднізолоном (дослідження STAMPEDE) представлено побічні реакції, 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 CTCAE (Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій).

При застосуванні доцетакселу найчастіше спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

Ураження імунної системи. Реакції гіперчутливості зазвичай 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 свербежем 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»).

Ураження нервової системи. Розвиток тяжких периферійних нейротоксичних реакцій вимагає зменшення дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Прояви нейросенсорних реакцій легкого та помірного ступенів

включали парестезію, дизестезію або больові відчуття, в тому числі відчуття печіння. Нейромоторні реакції проявлялися загальною слабкістю.

Ураження шкіри та підшкірної клітковини. Спостерігалися оборотні реакції з боку шкіри, які за тяжкістю зазвичай були легкими або помірними. Ці реакції проявлялися висипанням, в тому числі локалізованим на стопах та кистях рук (включаючи тяжкий долонно-підошовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітці, яке часто супроводжувалося свербежем. 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 «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Серйозні ураження нігтів проявлялися гіпо- чи гіперпігментацією, а в деяких випадках – болем та оніхолізисом.

Порушення загального характеру та місцеві реакції. Реакції у місці введення препарату були переважно легкими та проявлялися гіперпігментацією, запаленням, почервонінням чи сухістю шкіри, флебітом чи крововиливами та набряком вени, через яку проводилася інфузія препарату.

Випадки затримки рідини в організмі включали такі реакції, як периферичні набряки, рідше – плевральний чи перикардіальний 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 цієї побічної реакції, і щодо ступеня її вираженості (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при монотерапії раку молочної залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 100 мг/м$^2$

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %, включаючи сепсис та пневмонію, летальні у 1,7 % випадків) | Інфекції, пов'язані з нейтропенією G4 (G3/4: 4,6 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G4: 76,4 %); анемія (G3/4: 8,9 %); фебрильна нейтропенія | Тромбоцитопенія (G4: 0,2 %) | |
| З боку імунної системи | Реакції гіперчутливості (G3/4: 5,3 %) | | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія | | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3: 4,1 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 4 %); дисгевзія (тяжка: 0,07 %) | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| З боку серця | | Аритмія (G3/4: 0,7 %) | Серцева недостатність |
| З боку судин | | Артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; геморагічні ускладнення | |
| З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння | Задишка (тяжка: 2,7 %) | | |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Стоматит (G3/4: 5,3 %); діарея (G3/4: 4 %); нудота (G3/4: 4 %); блювання (G3/4: 3 %) | Запор (тяжкий: 0,2 %); біль у животі (тяжкий: 1 %); шлунково-кишкові кровотечі (тяжкий: 0,3 %) | Езофагіт (тяжкий: 0,4 %) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція; шкірні реакції (G3/4: 5,9 %); зміни нігтьових пластинок (тяжкі: 2,6 %) | | |
| Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія (тяжка: 1,4 %) | Артралгія | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Затримка рідини (тяжка: 6,5 %); астенія (тяжка: 11,2 %); біль | Місцеві реакції після введення препарату; некардіальний біль у грудях (тяжкий: 0,4 %) | |
| Результати досліджень | | 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 %) | |

*Ураження крові та лімфатичної системи.* Рідко: кровотечі або крововиливи на тлі тромбоцитопенії III/IV ступеня.

*Ураження нервової системи.* Відомі дані щодо оборотності ураження нервової системи у 35,3 % пацієнтів, у яких воно розвинулося після монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м$^2$. Ці розлади спонтанно зникли протягом 3 місяців.

*Ураження шкіри та підшкірної клітковини.* Дуже рідко: один випадок розвитку необоротного облисіння в кінці дослідження. 73 % реакцій з боку шкіри були оборотними і зникали протягом 21 доби.

*Загальні порушення та місцеві реакції.* Середня кумулятивна доза до припинення терапії становила більше ніж 1000 мг/м$^2$, а середній час до оборотного розвитку затримки рідини становив 16,4 тижня (в діапазоні від 0 до 42 тижнів). Ускладнення, пов’язане із затримкою рідини, настає пізніше (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м$^2$) у пацієнтів, які проходили премедикацію, порівняно з пацієнтами, які не проходили премедикацію (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м$^2$); однак повідомлялось про випадки затримки рідини у деяких пацієнтів на

ранніх етапах терапії.

Таблиця 3

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при монотерапії недрібноклітинного раку легень лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 5 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G4: 54,2 %); анемія (G3/4: 10,8 %); тромбоцитопенія (G4: 1,7 %) | Фебрильна нейтропенія |
| З боку імунної системи | | Гіперчутливість (крім тяжкої) |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,8 %) | Периферична моторна нейропатія (G3/4: 2,5 %) |
| З боку серця | | Аритмія (крім тяжкої) |
| З боку судин | | Артеріальна гіпотензія |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота (G3/4: 3,3 %); стоматит (G3/4: 1,7 %); блювання (G3/4: 0,8 %); діарея (G3/4: 1,7 %) | Запор |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція; шкірні реакції (G3/4: 0,8 %) | Ураження нігтів (тяжкі: 0,8 %) |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | Міалгія |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія (тяжка: 12,4 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,8 %); біль | |
| Результати досліджень | | G3/4 Підвищення рівня білірубіну крові (<2 %) |

Таблиця 4

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії раку молочної залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з доксорубіцином

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 7,8 %) | | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G4: 91,7 %); анемія (G3/4: 9,4 %); фебрильна нейтропенія; тромбоцитопенія (G4: 0,8 %) | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| З боку імунної системи | | Реакції гіперчутливості (G3/4: 1,2 %) | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | | Анорексія | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3: 0,4 %) | Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %) | |
| З боку серця | | Серцева недостатність; аритмія (тяжких не було) | |
| З боку судин | | | Артеріальна гіпотензія |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 7,8 %); діарея (G3/4: 6,2 %); блювання (G3/4: 5 %); запори | | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,4 %); шкірні реакції (тяжких не було) | | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | Міалгія | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія (тяжка: 8,1 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 1,2 %); біль | Місцеві реакції після введення препарату | |
| Результати досліджень | | G3/4 Підвищений рівень білірубіну крові (<2,5 %); G3/4 підвищений рівень лужної фосфатази (<2,5 %) | G3/4 Підвищений рівень АСТ (<1 %); G3/4 підвищений рівень АЛТ (<1 %) |

–

Таблиця 5

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії недрібноклітинного раку легень лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з цисплатином

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %) | | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G4: 51,5 %); анемія (G3/4: 6,9 %); тромбоцитопенія (G4: 0,5 %) | Фебрильна нейтропенія | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| З боку імунної системи | Реакції гіперчутливості (G3/4: 2,5 %) | | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія | | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3: 3,7 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 2 %) | | |
| З боку серця | | Аритмія (G3/4: 0,7 %) | Серцева недостатність |
| З боку судин | | Артеріальна гіпотензія (G3/4: 0,7 %) | |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота (G3/4: 9,6 %); блювання (G3/4: 7,6 %); діарея (G3/4: 6,4 %); стоматит (G3/4: 2 %) | Запор | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,7 %); шкірні реакції (G3/4: 0,2 %) | | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія (тяжка: 0,5 %) | | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія (тяжка: 9,9 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,7 %); гарячка (G3/4: 1,2 %) | Місцеві реакції після введення препарату; біль | |
| Результати досліджень | | G3/4 Підвищений рівень білірубіну крові (2,1 %); G3/4 підвищений рівень АЛТ (1,3 %) | G3/4 Підвищений рівень АСТ (0,5 %); G3/4 підвищений рівень лужної фосфатази (0,3 %) |

–

Таблиця 6

Побічні реакції зареєстровані у пацієнтів при терапії раку молочної залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 100 мг/м$^2$ у комбінації з трастузумабом

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 32 %); фебрильна нейтропенія (у тому числі нейтропенія, асоційована з гарячкою і прийомом антибіотиків) або нейтропенічний сепсис | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія | |
| З боку психіки | Безсоння | |
| З боку нервової системи | Парестезія; головний біль; дисгевзія; гіпестезія | |
| З боку органів зору | Лакримація; кон’юнктивіт | |

| | | |
|---|---|---|
| З боку серця | | Серцева недостатність |
| З боку судин | Лімфоедема | |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | Носові кровотечі; фаринголарингеальний біль; назофарингіт; задишка; кашель; ринорея | |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота; діарея; блювання; запор; стоматит; диспепсія; біль у животі | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція; еритема; висипання; ураження нігтів | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія; артралгія; біль у кінцівках; біль у кістках; біль у спині | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія; периферичний набряк; гарячка; втомлюваність; запалення слизових оболонок; біль; гостре респіраторне захворювання; біль у грудях; озноб | Летаргія |
| Результати досліджень | Збільшення маси тіла | |

*Ураження 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]). Частота розвитку цього побічного явища у даної категорії пацієнтів може бути недооціненою, оскільки навіть при монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м$^2$ 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 знаходяться на монотерапії доцетакселом).

*Ураження 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, які знаходилися на монотерапії. У групі дослідження, в якій призначалася комбінація доцетакселу та трастузумабу, 64 % пацієнтів у попередніх курсах лікування отримували антрацикліни як ад'ювантну терапію, тоді як у групі, в якій призначалася монотерапія доцетакселом, антрацикліни отримували 55 % пацієнтів.

Таблиця 7

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії раку молочної залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з капецитабіном

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | | Кандидоз слизової оболонки порожнини рота (G3/4: <1 %) |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 63 %); анемія (G3/4: 10 %) | Тромбоцитопенія (G3/4: 3 %) |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 1 %); зниження апетиту | Зневоднення (G3/4: 2 %) |
| З боку нервової системи | Дисгевзія (G3/4: <1 %); парестезія (G3/4: <1 %) | Запаморочення; головний біль (G3/4: <1 %); периферична нейропатія |

| | | |
|---|---|---|
| З боку органів зору | Лакримація | |
| З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння | Фаринголарингеальний біль (G3/4: 2 %) | Задишка (G3/4: 1 %);<br>кашель (G3/4: <1 %);<br>носові кровотечі (G3/4: <1%) |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Стоматит (G3/4: 18 %);<br>діарея (G3/4: 14 %);<br>нудота (G3/4: 6 %);<br>блювання (G3/4: 4 %); запор (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 2 %); диспепсія | Біль у верхніх відділах живота;<br>сухість у роті |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Долонно-підошовний синдром (G3/4: 24 %);<br>алопеція (G3/4: 6 %);<br>ураження нігтів (G3/4: 2 %) | Дерматит;<br>еритематозні висипання (G3/4: <1 %);<br>зміна кольору нігтів;<br>оніхолізис (G3/4: 1 %) |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія (G3/4: 2 %);<br>артралгія (G3/4: 1 %) | Біль у кінцівках (G3/4: <1 %);<br>біль у спині (G3/4: 1 %) |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія (G3/4: 3 %);<br>гарячка (G3/4: 1 %); підвищена втомлюваність/ загальна слабкість (G3/4: 5 %);<br>периферичний набряк (G3/4: 1 %) | Летаргія; біль |
| Результати досліджень | | Збільшення маси тіла;<br>підвищений рівень білірубіну крові (G3/4: 9 %) |

Таблиця 8

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з преднізоном або преднізолоном

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 3,3 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 32 %);<br>анемія (G3/4: 4,9 %) | Тромбоцитопенія (G3/4: 0,6 %);<br>фебрильна нейтропенія |
| З боку імунної системи | | Реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %) |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 0,6 %) | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %);<br>дисгевзія (G3/4: 0 %) | Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0 %) |
| З боку органів зору | | Лакримація (G3/4: 0,6 %) |
| З боку серця | | Погіршення функції лівого шлуночка (G3/4: 0,3 %) |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | | Носові кровотечі (G3/4: 0 %);<br>задишка (G3/4: 0,6 %);<br>кашель (G3/4: 0 %) |

| | | |
|---|---|---|
| З боку шлунково-кишкового тракту | 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 | Алопеція; ураження нігтів (тяжких не було) | Висипання зі злущуванням (G3/4: 0,3 %) |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | Артралгія (G3/4: 0,3 %); міалгія (G3/4: 0,3 %) |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Підвищена втомлюваність (G3/4: 3,9 %); затримка рідини в організмі (тяжка: 0,6 %) | |

Таблиця 9

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з місцевопоширеним (або метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози з високим ступенем ризику при терапії лікарським засобом Доцетаксел Амакса у дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з преднізоном або преднізолоном та АДТ (дослідження STAMPEDE)

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 12 %); анемія; фебрильна нейтропенія (G3/4: 15 %) | |
| З боку імунної системи | | Реакції гіперчутливості (G3/4: 1 %) |
| З боку ендокринної системи | | Цукровий діабет (G3/4: 1 %) |
| Метаболічні та нутритивні розлади | | Втрата апетиту |
| З боку психіки | Безсоння (G3: 1 %) | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (≥G3: 2 %)[a]; головний біль | Запаморочення |
| З боку органів зору | | Нечіткість зору |
| З боку серця | | Гіпотензія (G3: 0 %) |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | Задишка (G3: 1 %); кашель (G3: 0 %); інфекції верхніх дихальних шляхів (G3: 1 %) | Фарингіт (G3: 0 %) |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Діарея (G3: 3 %); стоматит (G3: 0 %); запор (G3: 0 %); нудота (G3: 1 %); диспепсія; біль у животі (G3: 0 %); метеоризм | Блювання (G3: 1 %) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція (G3: 3 %)[a]; зміни нігтів (G3: 1 %) | Висипання |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Загальні порушення реакції в місці введення | Летаргія (G3/4: 2 %), грипоподібні симптоми (G3/4: 0 %); астенія (G3: 0 %); затримка рідини в організмі | Лихоманка (G3: 1 %); кандидоз ротової порожнини; гіпокальціємія (G3: 0 %); гіпофосфатемія (G3/4: 1 %); гіпокаліємія (G3: 0 %) | |

[a] із дослідження GETUG AFU15

Таблиця 10

Побічні реакції, зареєстровані при ад’ювантній терапії раку молочної залози з метастазами в лімфатичні вузли (TAX 316) та без них (GEICAM 9805) лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом – об’єднані дані

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 2,4 %); нейтропенічна інфекція (G3/4: 2,6 %) | | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Анемія (G3/4: 3 %); нейтропенія (G3/4: 59,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 1,6 %); фебрильна нейтропенія (G3/4: немає даних) | | |
| З боку імунної системи | | Реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %) | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 1,5 %) | | |
| З боку нервової системи | Дисгевзія (G3/4: 0,6 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: <0,1 %) | Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0 %) | Синкопе (G3/4: 0 %); прояви нейротоксичності (G3/4: 0 %); сонливість (G3/4: 0 %) |
| З боку органів зору | Кон’юнктивіт (G3/4: <0,1 %) | Лакримація (G3/4: <0,1 %) | |
| З боку серця | | Аритмія (G3/4: 0,2 %) | |
| З боку судин | Відчуття «приливів» (G3/4: 0,5 %) | Артеріальна гіпотензія (G3/4: 0 %); флебіт (G3/4: 0 %) | Лімфоедема (G3/4: 0 %) |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | | Кашель (G3/4: 0 %) | |

| | | |
|---|---|---|
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота (G3/4: 5,0 %); стоматит (G3/4: 6,0 %); блювання (G3/4: 4,2 %); діарея (G3/4: 3,4 %); запор (G3/4: 0,5 %) | Біль у животі (G3/4: 0,4 %) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція (стійка: <3 %); шкірні прояви токсичності (G3/4: 0,6 %); ураження нігтів (G3/4: 0,4 %) | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Міалгія (G3/4: 0,7 %); артралгія (G3/4: 0,2 %) | |
| З боку-репродуктивної системи і молочних залоз | Аменорея (G3/4: немає даних) | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Астенія (G3/4: 10,0 %); гіпертермія (G3/4: немає даних); периферичні набряки (G3/4: 0,2 %) | |
| Результати досліджень | | Збільшення маси тіла (G3/4: 0 %); зменшення маси тіла (G3/4: 0,2 %) |

*Ураження нервової системи.* У дослідженні TAX 316 периферична сенсорна нейропатія розпочалася під час лікування та зберігалася протягом подальшого спостереження у 84 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (11,3 %) та у 15 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (комбінація 5-фторурацилу, доксорубіцину та циклофосфаміду) (2 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 8 років) периферична сенсорна нейропатія спостерігалась у 10 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (1,3 %) та у 2 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (0,3 %).

У дослідженні GEICAM 9805 периферична сенсорна нейропатія розпочалася під час лікування та зберігалася протягом подальшого спостереження у 10 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (1,9 %) та у 4 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (0,8 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 10 років і 5 місяців) периферична сенсорна нейропатія спостерігалась у 3 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (0,6 %) та в 1 пацієнта у групі застосування схеми FAC (0,2 %).

*Ураження серця.* У дослідженні TAX 316 у 26 пацієнтів (3,5 %) у групі застосування схеми TAC і у 17 пацієнтів (2,3 %) у групі застосування схеми FAC розвинулася ЗСН. В усіх пацієнтів, за винятком одного пацієнта в кожній із груп, ЗСН було діагностовано через більш ніж 30 днів після початку лікування. 2 пацієнти в групі застосування схеми TAC і 4 пацієнти в групі застосування схеми FAC померли через серцеву недостатність.

У дослідженні GEICAM 9805 під час періоду подальшого спостереження у 3 пацієнток (0,6 %) в групі застосування схеми TAC і у 3 пацієнток (0,6 %) в групі застосування схеми FAC розвинулася ЗСН. Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 10 років і 5 місяців) ЗСН не спостерігалась у пацієнтів в групі застосування схеми TAC та спостерігалась в 1 пацієнта в групі застосування схеми FAC

(0,2 %). Одна пацієнтка в групі застосування схеми TAC померла через дилатаційну кардіоміопатію.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.* У дослідженні TAX 316 алопеція, що тривала після завершення хіміотерапії, була зареєстрована у 687 із 744 пацієнтів (92,3 %) у групі застосування схеми TAC та у 645 з 736 пацієнтів (87,6 %) у групі застосування схеми FAC.

Наприкінці дослідження після терапії (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років) алопеція спостерігалась у 29 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (3,9 %) та в 16 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 алопеція, що розпочалася під час хіміотерапії та тривала після завершення хіміотерапії, була зареєстрована у 49 пацієнтів (9,2 %) у групі застосування схеми TAC та у 35 пацієнтів (6,7 %) у групі застосування схеми FAC. Алопеція, пов’язана із застосуванням досліджуваного препарату, почалася або посилилася під час періоду подальшого спостереження у 42 пацієнтів (7,9 %) у групі застосування схеми TAC і у 30 пацієнтів (5,8 %) у групі застосування схеми FAC. Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 10 років і 5 місяців) алопеція спостерігалась у 3 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (0,6 %) та в 1 пацієнта в групі застосування схеми FAC (0,2 %).

*Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз.* У дослідженні TAX 316 аменорея, що розпочалася під час періоду лікування та тривала після завершення хіміотерапії, спостерігалася у 202 пацієнтів із 744 у групі застосування схеми TAC (27,2 %) та у 125 пацієнтів із 736 у групі застосування схеми FAC (17,0 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років) аменорея спостерігалась у 121 пацієнта із 744 у групі застосування схеми TAC (16,3 %) та у 86 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (11,7 %).

У дослідженні GEICAM 9805 аменорея спостерігалась протягом та після лікування у 18 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (3,4 %) та у 5 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (1,0 %). Наприкінці дослідження після терапії (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 10 років і 5 місяців) аменорея спостерігалась у 7 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (1,3 %) та в 4 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (0,8 %).

*Порушення загального характеру та реакції у місці введення препарату.* У дослідженні TAX 316 повідомлялося про периферичний набряк, що тривав після завершення хіміотерапії, у 119 пацієнтів із 744 у групі застосування TAC (16,0 %) та у 23 пацієнтів із 736 у групі застосування FAC (3,1 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років) периферичний набряк спостерігався у 19 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (2,6 %) та в 4 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (0,5 %).

У дослідженні TAX 316 було повідомлено про лімфатичний набряк, який розпочався під час лікування та зберігався впродовж періоду подальшого спостереження, у 11 пацієнтів із 744 у групі застосування TAC (1,5 %) та у 1 пацієнта із 736 у групі застосування FAC (0,1 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років) лімфатичний набряк спостерігався у 6 пацієнтів у групі застосування схеми TAC (0,8 %) та у 1 пацієнта в групі застосування схеми FAC (0,1 %).

У дослідженні TAX 316 про астенію, яка розпочалася під час лікування та зберігалася впродовж періоду подальшого спостереження, повідомлялося у 236 із 744 пацієнтів у групі застосування TAC (31,7 %) та у 180 пацієнтів із 736 у групі застосування FAC (24,5 %).

Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років) астенія спостерігалася у 29 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (3,9 %) та у 16 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 повідомлялося про периферичний набряк, який почався під час лікування та зберігався впродовж періоду подальшого спостереження у 4 пацієнтів у групі застосування ТАС (0,8 %) та у 2 пацієнтів у групі застосування FAC (0,4 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 10 років і 5 місяців) периферичний набряк спостерігався у 1 пацієнта в групі застосування схеми FAC (0,2 %) та не був виявлений у пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (0 %).

Лімфатичний набряк, який розпочався під час лікування та зберігався впродовж періоду подальшого спостереження, було виявлено у 5 пацієнтів у групі застосування ТАС (0,9 %) та у 2 пацієнтів у групі застосування FAC (0,4 %). Наприкінці подальшого спостереження лімфатичний набряк спостерігався в 4 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (0,8 %) та у 1 пацієнта в групі застосування схеми FAC (0,2 %).

Астенія, яка розпочалася під час лікування та зберігалася впродовж періоду подальшого спостереження, спостерігалася у 12 пацієнтів у групі застосування ТАС (2,3 %) та у 4 пацієнтів у групі застосування FAC (0,8 %). Наприкінці подальшого спостереження лімфатичний набряк спостерігався у 2 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (0,4 %) та у 2 пацієнтів у групі застосування схеми FAC (0,4 %).

*Гострий лейкоз/мієлодиспластичний синдром.* Протягом 10 років подальшого спостереження у рамках дослідження ТАХ 316 гострий лейкоз був виявлений у 3 із 744 (0,4 %) пацієнтів у групі застосування схеми ТАС і у 1 з 736 (0,1 %) пацієнтів у групі застосування схеми FAC. 1 пацієнт у групі застосування схеми ТАС (0,1 %) та 1 пацієнт у групі застосування схеми FAC (0,1 %) померли від гострого мієлобластного лейкозу (фактична середня тривалість дослідження після терапії становила 8 років). Мієлодиспластичний синдром був діагностований у 2 із 744 (0,3 %) пацієнтів у групі застосування схеми ТАС і у 1 з 736 (0,1 %) пацієнтів у групі застосування схеми FAC.

Після 10 років подальшого спостереження в 1 із 532 (0,2 %) пацієнтів у групі ТАС у процесі дослідження GEICAM 9805 виник гострий лейкоз. Немає повідомлень про випадки гострого лейкозу у пацієнтів групи FAC. У жодного пацієнта з усіх груп лікування не діагностовано мієлодиспластичного синдрому.

*Нейтропенічні ускладнення.* У таблиці 11 показано, що частота виникнення нейтропенії IV ступеня, фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції в пацієнтів, які проходили первинну профілактику Г-КСФ, знизилась після того, як така профілактика стала обов’язковою у групі ТАС (дослідження GEICAM).

Таблиця 11

Нейтропенічні ускладнення у пацієнтів, які одержували ТАС з або без обов’язкової профілактики Г-КСФ (дослідження GEICAM 9805)

| Ускладнення | Без первинної профілактики за допомогою Г-КСФ (n = 111) n (%) | З первинною профілактикою Г-КСФ (n = 421) n (%) |
|---|---|---|
| Нейтропенія (ступінь IV) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |

| | | |
|---|---|---|
| Фебрильна нейтропенія | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Нейтропенічна інфекція | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Нейтропенічна інфекція (ступінь тяжкості III/IV) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Таблиця 12

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при лікуванні аденокарциноми шлунку лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

| Клас систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто |
|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Нейтропенічні інфекції; інфекційні захворювання (G3/4: 11,7 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Анемія (G3/4: 20,9 %); нейтропенія (G3/4: 83,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 8,8 %); фебрильна нейтропенія | |
| З боку імунної системи | Реакції гіперчутливості (G3/4: 1,7 %) | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 11,7 %) | |
| З боку нервової системи | Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 8,7 %) | Запаморочення (G3/4: 2,3 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 1,3 %) |
| З боку органів зору | | Лакримація (G3/4: 0 %) |
| З боку органів слуху та рівноваги | | Погіршення слуху (G3/4: 0 %) |
| З боку серця | | Аритмія (G3/4: 1,0 %) |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Діарея (G3/4: 19,7 %); нудота (G3/4: 16 %); стоматит (G3/4: 23,7 %); блювання (G3/4: 14,3 %) | Запори (G3/4: 1,0 %); біль у животі (G3/4: 1,0 %); езофагіт/дисфагія/ одинофагія (G3/4: 0,7 %) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція (G3/4: 4,0 %) | Висипання зі свербежем (G3/4: 0,7 %); ураження нігтів (G3/4: 0,7 %); посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0 %) |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Летаргія (G3/4: 19,0 %); гарячка (G3/4: 2,3 %); затримка рідини (тяжка/небезпечна для життя: 1 %) | |

*Ураження крові та лімфатичної системи.* Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися у 17,2 % та 13,5 % пацієнтів відповідно, якщо не враховувати, чи застосовувався Г-КСФ. Г-КСФ призначався 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, які 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»).

Таблиця 13

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при лікуванні раку голови та шиї лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м$^2$ у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

· Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією (TAX 323)

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 6,3 %); нейтропенічні інфекції | | |
| Пухлини: доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти і поліпи) | | Біль, спричинений злоякісною пухлиною (G3/4: 0,6 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 76,3 %); анемія (G3/4: 9,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 5,2 %) | Фебрильна нейтропенія | |
| З боку імунної системи | | Реакції гіперчутливості (тяжких не було) | |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 0,6 %) | | |
| З боку нервової системи | Дисгевзія/паросмія; периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,6 %) | Запаморочення | |
| З боку органів зору | | Лакримація; кон’юнктивіт | |
| З боку органів слуху та рівноваги | | Погіршення слуху | |
| З боку серця | | Ішемія міокарда (G3/4: 1,7 %) | Аритмія (G3/4: 0,6 %) |
| З боку судин | | Ураження вен (G3/4: 0,6 %) | |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота (G3/4: 0,6 %); стоматит (G3/4: 4,0 %); діарея (G3/4: 2,9 %); блювання (G3/4: 0,6 %) | 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 | Алопеція (G3/4: 10,9 %) | Висипання зі свербежем; сухість шкіри; посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0,6 %) | |

| | | |
|---|---|---|
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | Міалгія (G3/4: 0,6 %) |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Летаргія (G3/4: 3,4 %); гарячка (G3/4: 0,6 %); затримка рідини в організмі; набряки | |
| Результати досліджень | | Збільшення маси тіла |

· Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (TAX 324)

| Класи систем органів відповідно до MedDRA | Дуже часто | Часто | Нечасто |
|---|---|---|---|
| Інфекційні та паразитарні захворювання | Інфекційні захворювання (G3/4: 3,6 %) | Нейтропенічні інфекції | |
| Пухлини: доброякісні, злоякісні і невизначені (включаючи кісти і поліпи) | | Біль, спричинений злоякісною пухлиною (G3/4: 1,2 %) | |
| З боку крові та лімфатичної системи | Нейтропенія (G3/4: 83,5 %); анемія (G3/4: 12,4 %); тромбоцитопенія (G3/4: 4,0 %); фебрильна нейтропенія | | |
| З боку імунної системи | | | Реакції гіперчутливості |
| Метаболічні та нутритивні розлади | Анорексія (G3/4: 12,0 %) | | |
| З боку нервової системи | Дисгевзія/паросмія (G3/4: 0,4 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %) | Запаморочення (G3/4: 2,0 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %) | |
| З боку органів зору | | Лакримація | Кон’юнктивіт |
| З боку органів слуху та рівноваги | Порушення слуху (G3/4: 1,2 %) | | |
| З боку серця | | Аритмія (G3/4: 2,0 %) | Ішемія міокарда |
| З боку судин | | | Ураження вен |

| | | | |
|---|---|---|---|
| З боку шлунково-кишкового тракту | 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 %) | 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 | Алопеція (G3/4: 4,0 %); висипання зі свербежем | Сухість шкіри; десквамація | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | Міалгія (G3/4: 0,4 %) | |
| Загальні порушення та місцеві реакції | Летаргія (G3/4: 4,0 %); гарячка (G3/4: 3,6 %); затримка рідини в організмі (G3/4: 1,2 %); набряк (G3/4: 1,2 %) | | |
| Результати досліджень | Зменшення маси тіла | | Збільшення маси тіла |

Постмаркетинговий досвід

*Пухлини: доброякісні, злоякісні і невизначені (включаючи кісти та поліпи).* Прийом доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами з відомим потенціалом щодо інших одночасних злоякісних новоутворень був пов’язаний з випадками таких одночасних злоякісних новоутворень (частота невідома), включаючи неходжкінську лімфому.

Повідомлялося про випадки розвитку гострого мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому (нечасто) у опорному клінічному дослідженні у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували лікування за схемою ТАС.

*Ураження крові та лімфатичної системи.* Повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку та інші гематологічні побічні реакції. Були також повідомлення про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, часто пов’язані зі сепсисом або поліорганною недостатністю.

*Ураження імунної системи.* Зареєстровані повідомлення про декілька випадків анафілактичного шоку, іноді летального. Повідомлялося про виникнення реакцій гіперчутливості з невідомою частотою у пацієнтів при лікуванні доцетакселом, які в анамнезі мають прояви гіперчутливості до паклітакселу.

*Ураження нервової системи.* Окремі випадки судом або тимчасової втрати свідомості спостерігалися при введенні доцетакселу. Ці реакції іноді з’являються під час інфузії лікарського засобу.

*Ураження органів зору.* Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тимчасових порушень зору (спалахи, миготіння світла перед очима, скотоми), що зазвичай розвивалися під час інфузії препарату і супроводжувалися реакціями гіперчутливості. Ці розлади самостійно проходили після припинення інфузії. Були повідомлення про рідкісні випадки лакримації зі 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).

*Ураження органів слуху та рівноваги.* Зареєстровано рідкісні випадки ототоксичності, погіршення та/або втрати слуху.

*Ураження серця.* Спостерігалися поодинокі випадки інфаркту міокарда. Повідомлялося про випадки шлуночкової аритмії, включаючи шлуночкову тахікардію (частота невідома), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які лікувалися комбінованою терапією доцетакселу з доксорубіцином, 5-фторурацилом та/або циклофосфамідом.

*Ураження судин.* Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку венозних тромбоемболічних порушень.

*Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.* Повідомлялося 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.

*Ураження травної системи.* Повідомлялося про рідкісні випадки ентероколітів, включаючи коліти, ішемічні коліти та нейтропенічні ентероколіти з потенційним летальним наслідком (частота невідома). Зареєстровано поодинокі випадки зневоднення внаслідок шлунково-кишкових розладів, включаючи ентероколіти та гастроінтестинальні перфорації. Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку кишкової непрохідності та обструкції кишечнику.

*Гепатобіліарні ураження.* Дуже рідко спостерігалися випадки гепатиту, іноді летального, передусім у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

*Ураження шкіри та підшкірної тканини.* Дуже рідко під час лікування доцетакселом були зареєстровані системний червоний вовчак і випадки тяжких шкірних побічних реакцій, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзентематозний пустульоз. Іноді розвиток цих побічних реакцій могли обумовлювати супутні фактори. Повідомлялося також про розвиток на тлі прийому доцетакселу склеродермоподібних уражень, яким передувала периферична лімфоедема. Зафіксовано випадки стійкої алопеції (частота невідома).

*Ураження нирок та сечовивідних шляхів.* Повідомлялось про розвиток ниркової недостатності та ураження нирок. 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.

*Загальні порушення та місцеві реакції.* Повідомлялося про рідкісні випадки появи феномену повернення променевої реакції. Спостерігалися повторні реакції (рецидив шкірних реакцій на місці попередньої гематоми після введення доцетакселу в іншому місці) на місці попереднього введення (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 нутритивні розлади.* Надходили повідомлення про порушення електролітної рівноваги. Повідомлялося про випадки гіпонатріємії, головним чином асоційованої із дегідратацією, блюванням та пневмонією. Спостерігалися гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, зазвичай при шлунково-кишкових розладах, особливо при діареї. Повідомлялося про синдром лізису пухлин, потенційно летальний (частота невідома).

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

*Звітування про підозрювані побічні реакції*

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Воно дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

***Термін придатності.***

Запечатаний флакон зберігається 2 роки.

Після відкриття флакона. Флакон призначений для одноразового використання. З мікробіологічної точки зору продукт повинен бути використаний негайно. Якщо продукт не використаний негайно, за час та умови його зберігання відповідає користувач. Термін зберігання зазвичай становить не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Хімічна та фізична стабільність зберігалась протягом 4 тижнів при температурі від 2 до 8 °С.

Після додавання препарату в розчин для інфузій. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не був використаний негайно, за час та умови його зберігання відповідає користувач. Термін зберігання зазвичай становить не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, якщо розведення не здійснювалось у контрольованих перевірених асептичних умовах. Хімічна та фізична стабільність зберігалась при використанні поліолефінових пакетів протягом 72 годин при температурі від 2 до 8 °С та протягом 8 годин при температурі 25 °С. Розчин для інфузій є високонасиченим, тому з часом може кристалізуватись. У разі кристалізації розчин не можна використовувати, його потрібно утилізувати.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

**Упаковка.**

По 1 мл, 4 мл або 8 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

АкВіда ГмбХ/AqVida GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, Germany.

**Заявник.**

Амакса Лтд/Amaxa Ltd.

## Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.