

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДОЦЕТАКСЕЛ
(DOCETAXEL)

Склад:

діюча речовина: доцетаксел;

1 мл препарату містить доцетаксел 40 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, полісорбат.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани. Доцетаксел. Код АТС L01C D02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози

Доцетаксел у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом призначений для ад'ювантної терапії хворих з:

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

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

Доцетаксел у комбінації з доксорубіцином призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію з приводу цього стану.

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

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

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

Недрібноклітинний рак легенів

Доцетаксел призначений для лікування хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легенів після неефективної хіміотерапії.

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

Рак передміхурової залози

Доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном призначений для лікування хворих з гормонорефрактерним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка

Доцетаксел у комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом призначений для лікування хворих з метастатичною аденокарциномою шлунка, в тому числі аденокарциномою гастроезофагального відділу, які попередньо не отримували хіміотерапію з приводу метастазів.

Рак голови та шиї

Доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом призначений для індукційної терапії хворих на місцевопрогресуючу сквамозноклітинну карциному голови та шиї.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин.

Вихідний рівень нейтрофілів <1500 клітин/мм³.

Тяжкі порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

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

Спосіб застосування та дози.

Застосування доцетакселу повинно обмежуватися відділеннями, що спеціалізуються на цитотоксичній хімотерапії. Доцетаксел повинен призначатися виключно лікарем, компетентним у застосуванні протиракової хімотерапії.

Рекомендовані дози

При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку шлунка та раку голови та шиї може застосовуватися (якщо не протипоказана) премедикація кортикостероїдами для перорального застосування, такими як дексаметазон 16 мг на добу (наприклад 8 мг двічі на день) протягом 3 днів; перша доза вводиться за 1 день до першого введення доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності доцетакселу може профілактично застосовуватися гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

При лікуванні раку простати рекомендований режим премедикації пероральним дексаметазоном, враховуючи одночасне застосування преднізону чи преднізолону, повинно включати призначення 8 мг препарату за 12 годин, за 3 години та за 1 годину до початку першої інфузії доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

Доцетаксел вводиться інфузійно протягом 1 години кожні 3 тижні.

Рак молочної залози

Для ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів та без нього рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м², що вводиться через 1 годину після застосування доксорубіцину (50 мг/м²) та циклофосфаміду (500 мг/м²) кожні 3 тижні, всього 6 циклів (див. також підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

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

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

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

Недрібноклітинний рак легенів

При лікуванні пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, які раніше не отримували хімотерапію, рекомендовано застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м², 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

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

Аденокарцинома шлунка

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

Рак голови та шиї

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

- Індукційна хіміотерапія, після якої призначається променева терапія (згідно з даними дослідження ТАХ 323).

Для індукційної хіміотерапії неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу призначається цисплатин 75 мг/м^2 інфузійно протягом 1-3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починається інфузія 5-фторурацилу ($750 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$), що продовжується безперервно 5 діб. У такому режимі ці препарати призначаються кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати променеву терапію.

- Індукційна хіміотерапія, після якої призначається хіміорадіотерапія (згідно з даними дослідження ТАХ 324).

Для індукційної хіміотерапії місцевопрогресуючої СККГШ (технічно нерезектабельної, з низькою ймовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу призначається цисплатин 100 мг/м^2 інфузійно протягом 0,5-3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починається інфузія 5-фторурацилу ($1000 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$), що продовжується безперервно 4 доби. В такому режимі ці препарати призначаються кожні 3 тижні протягом 5 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати хіміорадіотерапію.

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

Корекція дози під час лікування

Загальні принципи

Доцетаксел слід застосовувати за умови, що кількість нейтрофілів становить ≥ 1500 клітин/ мм^3 . Якщо на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/ мм^3 протягом більше одного тижня, або виникають гострі тяжкі чи поступово наростають кумулятивні реакції з боку шкіри, або значно виражена периферійна нейропатія дозу доцетакселу слід зменшити з 100 до 75 мг/м^2 і/або з 75 до 60 мг/м^2 . Якщо подібні реакції спостерігаються і на тлі прийому дози 60 мг/м^2 , препарат слід відмінити.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози

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

У комбінації з цисплатином

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

У комбінації з капецитабіном

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

- Пацієнтам, у яких вперше виникли прояви токсичності II ступеня, що зберігаються і до того часу, коли потрібно проводити наступне введення доцетакселу/капецитабіну, лікування слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити із застосуванням 100 % початкової дози препаратів.

- Пацієнтам, у яких у будь-який час циклу лікування вдруге виникли прояви токсичності II ступеня або вперше виникли прояви токсичності III ступеня, терапію слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити, застосовуючи доцетаксел у дозі 55 мг/м².

- У випадку наступної появи токсичних явищ або якщо виникли прояви токсичності IV ступеня, лікування доцетакселом слід відмінити.

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

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, дозу доцетакселу слід зменшити з 75 до 60 мг/м². Якщо і в подальшому розвиваються епізоди ускладненої нейтропенії, дозу препарату знижують з 60 до 45 мг/м². У випадку якщо у пацієнта розвивається епізод тромбоцитопенії 4 ступеня тяжкості, дозу доцетакселу слід зменшити із 75 до 60 мг/м². Не можна повторювати курс терапії в наступних циклах, поки вміст нейтрофілів у крові не повернеться до рівня >1500 клітин/мм³, тромбоцитів – до рівня >100 000 клітин/мм³. Якщо прояви токсичності зберігаються і після цих заходів, необхідно відмінити терапію доцетакселом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Прояви токсичності	Корекція доз
Діарея 3 ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.
Діарея 4 ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дози доцетакселу та 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: відмінити терапію.
Стоматит або інші запальні процеси слизових оболонок 3 ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20 %. Другий епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Третій епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.

Стоматит або інші запальні процеси слизових оболонок 4 ступеня тяжкості	Перший епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.
---	--

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

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу в умовах монотерапії цим препаратом у дозі 100 мг/м², для пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН), а також лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м². Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубину (>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 крайньої необхідності.

В ході опорного клінічного дослідження доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одними з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН, білірубину – більше ВМН; отже, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване; препарат взагалі не слід застосовувати цій категорії хворих, якщо немає крайньої необхідності.

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

Люди літнього віку

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

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

Побічні реакції.

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

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

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/мм³) у середньому становить 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея, астенія. Вираженість побічних явищ, обумовлених застосуванням доцетакселу, може зростати при комбінуванні препарату з іншими засобами для хіміотерапії.

При застосуванні комбінації доцетакселу з трастузумабом побічні ефекти (будь-якого ступеня) спостерігалися у ≥10 % пацієнтів. Порівняно з монотерапією доцетакселом така комбінація збільшувала частоту серйозних побічних ефектів (40 vs 31 %) та частоту побічних ефектів 4 ступеня (34 vs 23 %).

Найбільш часті (≥5 %) побічні ефекти комбінації доцетакселу з капецитабіном, що

спостерігалися у ході клінічного дослідження III фази у пацієток з раком молочної залози, у яких попередня терапія антрациклінами виявилася неефективною, представлені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» капецитабіну.

При застосуванні доцетакселу найчастіше спостерігалися нижчезазначені побічні явища.

Ураження імунної системи

Реакції гіперчутливості, як правило, розвивалися протягом декількох хвилин після початку інфузії доцетакселу і за ступенем тяжкості коливалися від легких до помірних. Найчастіше повідомлялося про такі симптоми, як почервоніння шкіри, висипання (зі свербезом 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.

Ураження нервової системи

Розвиток тяжких периферійних нейротоксичних реакцій вимагає зменшення дози препарату. 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 зворотні реакції з боку шкіри, які за тяжкістю, як правило, були легкими або помірними. Ці реакції проявлялися висипанням, в тому числі локалізованим на стопах та кистях рук (включаючи тяжкий долонно-подошовний синдром, або пальмарно-плантарну еритродизестезію), а також на руках, обличчі або грудній клітці, яке часто супроводжувалося свербезом. 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. Серйозні ураження нігтів проявлялися гіпо- чи гіперпігментацією, а в деяких випадках – болем та оніхолізом.

Загальні порушення 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 явища, як периферичні набряки, рідше – плевральний чи перикардальний випіт, асцит та збільшення маси тіла. Периферичні набряки найчастіше починалися з нижніх кінцівок та могли ставати генералізованими, обумовлюючи зростання загальної маси тіла на 3 кг і більше. Затримка рідини має кумулятивний характер і щодо частоти розвитку цього побічного явища, і щодо ступеня його вираженості.

Монотерапія доцетакселом у дозі 100 мг/м²

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %; у тому числі сепсис і пневмонія, летальні – у 1,7 % випадків)	Інфекції, асоційовані з нейтропенією G4 (G3/4: 4,6 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G4: 76,4 %); анемія (G3/4: 8,9 %); фебрильна нейтропенія	Тромбоцитопенія (G4: 0,2 %)	
Ураження імунної системи	Реакції гіперчутливості (G3/4: 5,3 %)		

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія		
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3: 4,1 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 4 %); дисгевзія (тяжка: 0,07 %)		
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 0,7 %)	Серцева недостатність
Ураження судин		Артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; геморагічні ускладнення	
Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Задишка (тяжка: 2,7 %)		
Ураження травної системи	Стоматит (G3/4: 5,3 %); діарея (G3/4: 4 %); нудота (G3/4: 4 %); блювання (G3/4: 3 %)	Запори (тяжкі: 0,2 %); біль у животі (тяжкий: 1 %); шлунково-кишкові кровотечі (тяжкі: 0,3 %)	Езофагіт (тяжкий: 0,4 %)
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; шкірні реакції (G3/4: 5,9 %); ураження нігтів (тяжкі: 2,6 %)		
Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія (тяжка: 1,4 %)	Артралгія	
Загальні порушення та місцеві реакції	Затримка рідини в організмі (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/м². Ці розлади спонтанно зникли протягом 3 місяців.

Ураження шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко: відомий один випадок розвитку необоротної алопеції в кінці дослідження. 73% реакцій з боку шкіри були оборотними і зникали протягом 21-ї доби.

Загальні порушення та місцеві реакції

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

Моноterapia доцетакселом у дозі 75 мг/м²

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 5 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G4: 54,2 %); анемія (G3/4: 10,8 %); тромбоцитопенія (G4: 1,7 %)	Фебрильна нейтропенія
Ураження імунної системи		Реакції гіперчутливості (тяжких не було)
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія	
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,8 %)	Периферична моторна нейропатія (G3/4: 2,5 %)
Ураження серця		Аритмія (тяжких не було)
Ураження судин		Артеріальна гіпотензія
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 3,3 %); стоматит (G3/4: 1,7 %); блювання (G3/4: 0,8 %); діарея (G3/4: 1,7 %)	Запори
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; шкірні реакції (G3/4: 0,8 %)	Ураження нігтів (тяжкі: 0,8 %)
Ураження 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 Підвищений рівень білірубину крові (<2 %)

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 7,8 %)		

Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G4: 91,7 %); анемія (G3/4: 9,4 %); фебрильна нейтропенія; тромбоцитопенія (G4: 0,8 %)		
Ураження імунної системи		Реакції гіперчутливості (G3/4: 1,2 %)	
Метаболічні та нутритивні розлади		Анорексія	
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3: 0,4 %)	Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %)	
Ураження серця		Серцева недостатність; аритмія (тяжких не було)	
Ураження судин			Артеріальна гіпотензія
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 7,8 %); діарея (G3/4: 6,2 %); блювання (G3/4: 5 %); запори		
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,4 %); шкірні реакції (тяжких не було)		
Ураження 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 %)

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 5,7 %)		
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G4: 51,5 %); анемія (G3/4: 6,9 %); тромбоцитопенія (G4: 0,5%)	Фебрильна нейтропенія	

Ураження імунної системи	Реакції гіперчутливості (G3/4: 2,5 %)		
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія		
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3: 3,7 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 2 %)		
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 0,7 %)	Серцева недостатність
Ураження судин		Артеріальна гіпотензія (G3/4: 0,7 %)	
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 9,6 %); блювання (G3/4: 7,6 %); діарея (G3/4: 6,4 %); стоматит (G3/4: 2 %)	Запори	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; ураження нігтів (тяжкі: 0,7 %); шкірні реакції (G3/4: 0,2 %)		
Ураження 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%)

Доцетаксел у дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Ураження 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	
Розлади з боку психіки	Безсоння	
Ураження нервової системи	Парестезія; головний біль; дисгевзія; гіпестезія	
Ураження органів зору	Лакримация, кон'юнктивіт	

Ураження серця		Серцева недостатність
Ураження судин	Лімфоедема	
Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Носові кровотечі; фаринголарингеальний біль; назофарингіт; задишка; кашель; ринорея	
Ураження травної системи	Нудота; діарея; блювання; запори; стоматит; диспепсія; біль у животі	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; еритема; висипання; ураження нігтів	
Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія; артралгія; біль у кінцівках; кістковий біль; біль у спині	
Загальні порушення та місцеві реакції	Астенія; периферичні набряки; гарячка; підвищена втомлюваність; запалення слизових оболонок; біль; гостре респіраторне захворювання; біль у грудях; озноб	Летаргія
Результати досліджень	Збільшення маси тіла	

Ураження крові та лімфатичної системи

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

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання		Кандидоз слизової оболонки порожнини рота (G3/4: <1 %)
Ураження 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 %)

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Ураження нервової системи	Дисгевзія (G3/4: <1 %); парестезія (G3/4: <1 %)	Запаморочення; головний біль (G3/4: <1 %); периферична нейропатія
Ураження органів зору	Лакримація	
Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Фаринголарингеальний біль (G3/4: 2 %)	Задишка (G3/4: 1 %); кашель (G3/4: <1 %); носові кровотечі (G3/4: <1 %)
Ураження травної системи	Стоматит (G3/4: 18 %); діарея (G3/4: 14 %); нудота (G3/4: 6 %); блювання (G3/4: 4 %); запори (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 2 %); диспепсія	Біль у верхніх відділах живота; сухість у роті
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Долонно-підшовний синдром (G3/4: 24 %); алопеція (G3/4: 6 %); ураження нігтів (G3/4: 2 %)	Дерматит; еритематозні висипання (G3/4: <1 %); зміна кольору нігтів; оніхолізіс (G3/4: 1 %)
Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія (G3/4: 2 %); артралгія (G3/4: 1 %)	Біль у кінцівках (G3/4: <1 %); біль у спині (G3/4: 1 %)
Загальні порушення та місцеві реакції	Астенія (G3/4: 3 %); гарячка (G3/4: 1 %); підвищена втомлюваність/ загальна слабкість (G3/4: 5 %); периферичні набряки (G3/4: 1 %)	Летаргія; біль
Результати досліджень		Збільшення маси тіла; G3/4 підвищений рівень білірубіну крові (9 %)

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 3,3 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G3/4: 32 %); анемія (G3/4: 4,9 %)	Тромбоцитопенія (G3/4: 0,6 %); фебрильна нейтропенія
Ураження імунної системи		Реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %)
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 0,6 %)	
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %); дисгевзія (G3/4: 0 %)	Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0 %)

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Ураження органів зору		Лакримація (G3/4: 0,6 %)
Ураження серця		Погіршення функції лівого шлуночка (G3/4: 0,3 %)
Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння		Носові кровотечі (G3/4: 0 %); задишка (G3/4: 0,6 %); кашель (G3/4: 0 %)
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 2,4 %); діарея (G3/4: 1,2 %); стоматит/фарингіт (G3/4: 0,9 %); блювання (G3/4: 1,2 %)	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; ураження нігтів (тяжких не було)	Висипання зі злущуванням (G3/4: 0,3 %)
Ураження 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 %)	

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 2,4 %); нейтропенічні інфекції (G3/4: 2,6 %). Летальних випадків у результаті сепсису не було		
Ураження крові та лімфатичної системи	Анемія (G3/4: 3 %); нейтропенія (G3/4: 59,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 1,6%); фебрильна нейтропенія		
Ураження імунної системи		Реакції гіперчутливості (G3/4: 0,6 %)	
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 1,5 %)		
Ураження нервової системи	Дисгевзія (G3/4: 0,6 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: <0,1 %)	Периферична моторна нейропатія (G3/4: 0%); нейрокортикальні розлади (G3/4: 0,3 %); мозочкові розлади (G3/4: 0,1 %)	Синкопе (G3/4: 0 %); прояви нейротоксичності (G3/4: 0 %); сонливість (G3/4: 0 %)
Ураження органів зору	Кон'юнктивіт (G3/4: <0,1 %)	Лакримація (G3/4: <0,1 %)	
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 0,2%); застійна серцева недостатність	

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Ураження судин	Вазодилатація (G3/4: 0,5 %)	Артеріальна гіпотензія (G3/4: 0 %); флебіт (G3/4: 0 %)	Лімфоедема (G3/4: 0 %)
Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння		Кашель (G3/4: 0 %)	
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 5 %); стоматит (G3/4: 6 %); блювання (G3/4: 4,2 %); діарея (G3/4: 3,4 %); запори (G3/4: 0,5 %)	Біль у животі (G3/4: 0,4 %)	Коліти/ ентерити/ перфорація товстої кишки
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: <0,1 %); шкірні прояви токсичності (G3/4: 0,6 %); ураження нігтів (G3/4: 0,4 %)		
Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія (G3/4: 0,7 %); артралгія (G3/4: 0,2 %)		
Загальні порушення та місцеві реакції	Астенія (G3/4: 10 %); гарячка (G3/4: НЗ); периферичні набряки (G3/4: 0,2 %)		
Ураження репродуктивної системи та молочних залоз	Аменорея		
Результати досліджень		Збільшення маси тіла (G3/4: 0 %) зменшення маси тіла (G3/4: 0,2 %)	

Розлади з боку нервової системи

У ході дослідження пацієнтів з раком молочної залози та ураженням регіонарних лімфовузлів (ТАХ316) периферична сенсорна нейропатія зберігалася протягом періоду подальшого спостереження у 10 із 84 пацієнтів, у яких виникло таке порушення наприкінці хіміотерапії.

Розлади з боку серця

У ході дослідження ТАХ316 застійна серцева недостатність виникла у 26 пацієнтів (3,5 %) у групі, що отримувала лікування за схемою ТАС, та у 17 пацієнтів (2,3 %) у групі, що отримувала лікування за схемою ФАС. В усіх пацієнтів, окрім одного, у кожній з груп ЗСН була діагностована через більше ніж 30 днів після проведення лікування. Два пацієнти у групі ТАС та 4 пацієнти у групі ФАС померли від серцевої недостатності.

Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин

У ході дослідження ТАХ316 алопеція, яка виникла наприкінці хіміотерапії і зберігалася протягом періоду подальшого спостереження, була зареєстрована у 687 пацієнтів із групи ТАС та 645 пацієнтів із групи ФАС.

Наприкінці періоду подальшого спостереження алопеція зберігалася у 29 (4,2 %) пацієнтів із групи ТАС та 16 (2,4 %) пацієнтів із групи ФАС.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз

У ході дослідження TAX316 аменорея, яка виникла наприкінці хіміотерапії і зберігалася протягом періоду подальшого спостереження, спостерігалася у 121 пацієнтки із 202 пацієнток з аменореєю наприкінці хіміотерапії.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату

У ході дослідження TAX316 периферичні набряки зберігалися протягом періоду подальшого спостереження у 19 із 119 пацієнтів із периферичними набряками у групі ТАС та у 4 із 23 пацієнтів у групі FАС.

У ході дослідження GEICAM 9805 лімфатичний набряк зберігався у 4 із 5 пацієнтів з лімфатичним набряком наприкінці хіміотерапії.

Гострий лейкоз/мієлодиспластичний синдром

За 10-річний період подальшого спостереження у дослідженні ТАС316 гострий лейкоз був зареєстрований у 4 із 744 пацієнтів у групі ТАС та в 1 із 736 пацієнтів у групі FАС. Мієлодиспластичний синдром був зареєстрований у 2 із 744 пацієнтів у групі ТАС та в 1 із 736 пацієнтів у групі FАС.

Під час дослідження GEICAM 9805, медіана періоду подальшого спостереження у якому становила 77 місяців, гострий лейкоз виник у 1 із 532 (0,2 %) пацієнтів, які отримували доцетаксел, доксорубіцин та циклофосфамід. Жодного випадку гострого лейкозу не було зафіксовано у пацієнтів, які отримували фторурацил, доксорубіцин та циклофосфамід. Мієлодиспластичний синдром не був діагностований у жодного з пацієнтів у жодній з досліджуваних груп.

Нейтропенічні ускладнення

Наведена нижче таблиця демонструє, що під час дослідження GEICAM у пацієнтів групи ТАС, які отримували первинну профілактику із застосування Г-КСФ, нейтропенія, фебрильна нейтропенія та нейтропенічна інфекція 4-го ступеня виникали рідше після того, як ця профілактика стала обов'язковою.

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

Ускладнення	Без первинної профілактики за допомогою Г-КСФ (n = 111) n (%)	З первинною профілактикою за допомогою Г-КСФ (n = 421) n (%)
Нейтропенія (4 ступінь)	104 (93,7)	135 (32,1)
Фебрильна нейтропенія	28 (25,2)	23 (5,5)
Нейтропенічна інфекція	14 (12,6)	21 (5,0)
Нейтропенічна інфекція (3-4 ступінь)	2 (1,8)	5 (1,2)

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування аденокарциноми шлунка

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Нейтропенічні інфекції; інфекційні захворювання (G3/4: 11,7 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Анемія (G3/4: 20,9 %); нейтропенія (G3/4: 83,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 8,8 %); фебрильна нейтропенія	

Ураження імунної системи	Реакції гіперчутливості (G3/4: 1,7 %)	
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 11,7 %)	
Ураження нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 8,7 %)	Запаморочення (G3/4: 2,3 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 1,3 %)
Ураження органів зору		Лакримація (G3/4: 0%)
Ураження органів слуху та рівноваги		Погіршення слуху (G3/4: 0%)
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 1 %)
Ураження травної системи	Діарея (G3/4: 19,7 %); нудота (G3/4: 16 %); стоматит (G3/4: 23,7 %); блювання (G3/4: 14,3 %)	Запори (G3/4: 1 %); біль у животі (G3/4: 1 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,7 %)
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: 4 %)	Висипання зі свербіжем (G3/4: 0,7 %); ураження нігтів (G3/4: 0,7 %); посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0 %)
Загальні порушення та місцеві реакції	Летаргія (G3/4: 19 %); гарячка (G3/4: 2,3 %); затримка рідини в організмі (тяжка/небезпечна для життя: 1 %)	

Ураження крові та лімфатичної системи

Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції 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.

Доцетаксел у дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування раку голови та шиї

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

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 6,3 %); нейтропенічні інфекції		
Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи)		Біль, обумовлений злоякісною пухлиною (G3/4: 0,6 %)	

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G3/4: 76,3 %); анемія (G3/4: 9,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 5,2 %)	Фебрильна нейтропенія	
Ураження імунної системи		Реакції гіперчутливості (тяжких не було)	
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 0,6 %)		
Ураження нервової системи	Дисгевзія/паросмія; периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 0,6 %)	Запаморочення	
Ураження органів зору		Лакримація; кон'юнктивіт	
Ураження органів слуху та рівноваги		Погіршення слуху	
Ураження серця		Ішемія міокарда (G3/4: 1,7 %)	Аритмія (G3/4: 0,6 %)
Ураження судин		Ураження вен (G3/4: 0,6 %)	
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 0,6 %); стоматит (G3/4: 4 %); діарея (G3/4: 2,9 %); блювання (G3/4: 0,6 %)	Запори; езофагіт/дисфагія /одинофагія (G3/4: 0,6 %); біль у животі; диспепсія; шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,6 %)	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: 10,9 %)	Висипання зі свербіжем; підвищена сухість шкіри; посилене злущування шкірного епітелію (G3/4: 0,6 %)	
Ураження 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 подальшим застосуванням хіміорадіотерапії (дослідження TAX 324)

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 3,6 %)	Нейтропенічні інфекції	

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні явища	Часті побічні явища	Нечасті побічні явища
Пухлини добро-якісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи)		Біль, обумовлений злоякісною пухлиною (G3/4: 1,2 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G3/4: 83,5%); анемія (G3/4: 12,4 %); тромбоцитопенія (G3/4: 4 %); фебрильна нейтропенія		
Ураження імунної системи			Реакції гіперчутливості
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 12 %)		
Ураження нервової системи	Дисгевзія/паросмія (G3/4: 0,4 %); периферична сенсорна нейропатія (G3/4: 1,2 %)	Запаморочення (G3/4: 2 %); периферична моторна нейропатія (G3/4: 0,4 %)	
Ураження органів зору		Лакримація	Кон'юнктивіт
Ураження органів слуху та рівноваги	Погіршення слуху (G3/4: 1,2 %)		
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 2,0 %)	Ішемія міокарда
Ураження судин			Ураження вен
Ураження травної системи	Нудота (G3/4: 13,9 %); стоматит (G3/4: 20,7 %); блювання (G3/4: 8,4 %); діарея (G3/4: 6,8 %); езофагіт/дисфагія/одиофагія (G3/4: 12 %); запори (G3/4: 0,4 %)	Диспепсія (G3/4: 0,8 %); біль у животі (G3/4: 1,2 %); шлунково-кишкові кровотечі (G3/4: 0,4 %)	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: 4 %); висипання зі свербіжем	Підвищена сухість шкіри; посилене злущування шкірного епітелію	
Ураження опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Міалгія (G3/4: 0,4 %)	
Загальні порушення та місцеві реакції	Летаргія (G3/4: 4 %); гарячка (G3/4: 3,6 %); затримка рідини в організмі (G3/4: 1,2 %); набряки (G3/4: 1,2 %)		
Результати досліджень	Зменшення маси тіла		Збільшення маси тіла

Дані постмаркетингового спостереження

Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи)

Прийом доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами і/або променевою терапією асоціювався з дуже рідкісними випадками розвитку гострого мієлолейкозу та маніфестації мієлодиспластичного синдрому.

Ураження крові та лімфатичної системи

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

Ураження імунної системи

Повідомлялося про кілька випадків розвитку анафілактичного шоку, іноді летального.

Ураження нервової системи

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

Ураження органів зору

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

Ураження органів слуху та рівноваги

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку ототоксичності, погіршення і/або втрати слуху.

Ураження серця

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку інфаркту міокарда.

Ураження судин

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку венозних тромбоемболічних порушень.

Ураження респіраторної системи, грудної клітки та середостіння

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиційної пневмонії та легеневого фіброзу. У пацієнтів, які отримують супутню променевою терапією, були рідкісні випадки розвитку радіаційного пневмоніту.

Ураження травної системи

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку зневоднення внаслідок шлунково-кишкових розладів, перфорацій травного тракту, ішемічного коліту, коліту іншої етіології та нейтропенічного ентероколіту. Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

Гепатобіліарні ураження

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку гепатиту, іноді летального (переважно у пацієнтів з печінковою дисфункцією ще до початку хіміотерапії).

Ураження нирок та сечовивідних шляхів

Повідомлялось про випадки ниркової недостатності, але в більшості випадків вони були пов'язані з застосуванням супутніх нефротоксичних лікарських засобів.

Ураження шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку на тлі прийому доцетакселу системного червоного вовчака та бульозних висипань, таких як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У деяких випадках розвиток цих побічних явищ могли обумовлювати супутні фактори. Були повідомлення також про розвиток на тлі прийому доцетакселу склеродермоподібних уражень, яким передувала периферична лімфоедема.

Загальні порушення та місцеві реакції

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

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

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку зневоднення та набряку легенів.

Передозування.

Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату.

У випадку передозування препарату необхідно госпіталізувати пацієнта у спеціалізоване відділення та проводити ретельний моніторинг життєво важливих функцій.

При передозуванні слід очікувати на посилення побічних ефектів препарату. В першу чергу, 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.

Специфічний антидот доцетакселу дотепер невідомий.

Особливі заходи безпеки.

Доцетаксел слід застосовувати лише у відділеннях, що спеціалізуються на застосуванні потенційно токсичних онкологічних препаратів, під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення хіміотерапії при лікуванні ракових захворювань.

Поводження з цією потенційно токсичною речовиною вимагає від медичного персоналу дотримання всіх застережних заходів для гарантії захисту працівника та його оточення.

Приготування розчинів для ін'єкцій потенційно токсичних речовин повинен здійснювати досвідчений спеціаліст, обізнаний із питаннями застосування цих лікарських засобів, з дотриманням умов, що гарантують захист навколишнього середовища та насамперед персоналу, який працює з цими лікарськими засобами. Необхідна наявність спеціально призначеної ділянки для здійснення підготовчих операцій. У відведеній для цього ділянці заборонено палити, вживати їжу або напої.

Персонал повинен бути забезпечений відповідними захисними засобами, наприклад стерильними одноразовими рукавичками, контейнерами та пакетами для збору відходів.

Особлива обережність необхідна при контакті з екскрементами та блювотними масами хворого.

Слід попередити вагітних про необхідність уникнення роботи з потенційно токсичними речовинами.

З будь-якою пошкодженою упаковкою необхідно поводитись із дотриманням цих застережних заходів та вважати її забрудненими відходами.

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

Утилізація.

Будь-які залишки препарату та всі предмети, які застосовувалися для розчинення та введення доцетакселу, необхідно знищити відповідно до стандартної процедури утилізації потенційно токсичних відходів згідно з діючими нормативними актами стосовно знищення токсичних відходів.

Особливості приготування розчину для інфузії.

Приготування проміжного розчину.

Для того щоб отримати необхідну для пацієнта дозу, може знадобитися декілька флаконів препарату Доцетаксел, концентрат для розчину для інфузій.

1. Дотримуючись правил асептики, відбирають необхідну кількість доцетакселу та розчинника – 13 % спирту (якщо флакони зберігались у холодильнику, витримують їх за кімнатної температури).

2. Використовуючи калібрований шприц із голкою, дотримуючись правил асептики, відбирають весь розчинник із флакона з розчинником (близько 1,8 мл для доцетакселу, концентрату для розчину для інфузій по 0,5 мл у флаконі, та близько 7,1 мл для доцетакселу, концентрату для

розчину для інфузій по 2 мл у флаконі), що міститься в одній упаковці з концентратом доцетакселом.

3. Вводять розчинник у відповідний флакон з концентратом доцетакселом.

4. Вийнявши шприц з голкою із флакона, перевертаючи флакон, перемішують одержану суміш розчинника і концентрату протягом 45 с. **НЕ СТРУШУВАТИ!** Одержаний проміжний розчин містить 10 мг/мл доцетакселу.

5. Залишають флакон з приготованим розчином при кімнатній температурі на 5 хв, після цього перевіряють гомогенність і прозорість розчину (наявність піни навіть через 5 хв є нормою, оскільки до складу препарату входить полісорбат 80).

6. З мікробіологічної точки зору розведення/розчинення препарату слід проводити в контрольованих і асептичних умовах, а проміжний розчин, що містить 10 мг/мл доцетакселу, слід використати негайно. Однак було продемонстровано, що проміжний розчин, приготовлений відповідно до рекомендацій, залишається фізично та хімічно стабільним впродовж періоду до 8 годин за умови зберігання при температурі від 2 °С до 8 °С або при кімнатній температурі.

Приготування розчину для інфузій

Готуючи інфузійний розчин, слід пам'ятати, що 1 мл приготованого проміжного розчину містить 10 мг доцетакселу. Використовуючи калібрований шприц із голкою, необхідну кількість проміжного розчину вводять шляхом одноразової ін'єкції (за один раз) у 250-мілілітровий мішок або флакон для інфузій, що містить 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій для одержання розчину для інфузій з концентрацією від 0,3 до 0,74 мг/мл. Якщо потрібна доза перевищує 190 мг доцетакселу, слід використовувати більший об'єм рідини для інфузії, щоб концентрація доцетакселу не була вищою за 0,74 мг/мл.

Коливальними рухами перемішують вміст інфузійного мішка чи флакона.

Розчин для інфузій слід використати протягом наступних 4 годин шляхом інфузії, що триває 1 годину, в асептичних умовах, при нормальному освітленні приміщення та кімнатній температурі. Так само, як і інші препарати для парентерального введення, проміжний розчин або розчин для інфузії слід візуально оглянути перед застосуванням. Якщо при його огляді виявлений осад, такий розчин треба знищити.

Розчин доцетакселу для інфузії є пересиченим розчином, тому з часом може кристалізуватися. У випадку появи кристалів такий розчин не можна використовувати і його слід знищити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних про застосування доцетакселу вагітним немає. В ході експериментів на тваринах доцетаксел виявляв ембріотоксичний та фетотоксичний вплив; крім того, у пацюків застосування препарату призвело до зниження фертильності. Як і інші цитотоксичні лікарські препарати, доцетаксел у разі застосування вагітним жінкам може завдати шкідливого впливу на плід. У зв'язку з цим доцетаксел не слід призначати під час вагітності. Жінкам репродуктивного віку, які приймають доцетаксел, необхідно рекомендувати уникати вагітності і негайно повідомити лікаря у разі настання вагітності.

Протягом усього періоду лікування слід користуватися ефективними методами контрацепції.

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

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

Діти.

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

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

Безпечність та ефективність доцетакселу для лікування карциноми носоглотки у дітей віком від 1 місяця до 18 років поки що не встановлені.

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

Особливості застосування.

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

Гематологічні зміни при застосуванні препарату

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

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

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (ТСФ), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися рідше, якщо застосовувався Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, для зниження ризику ускладнених нейтропеній (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічних інфекцій) повинні отримувати профілактично Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, повинні перебувати під ретельним наглядом.

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

Реакції гіперчутливості

Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів щодо можливих реакцій гіперчутливості, особливо під час першої та другої інфузії. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися вже в перші хвилини після початку інфузії доцетакселу, тому слід мати в наявності всі необхідні засоби для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму. Реакція гіперчутливості з незначними симптомами, такими як почервоніння чи локалізовані реакції з боку шкіри, не потребує переривання терапії. Однак тяжкі реакції, такі як виражена артеріальна гіпотензія, бронхоспазм чи генералізовані висипання/еритема, потребують негайного припинення введення доцетакселу та проведення відповідної терапії. Пацієнтам, які перенесли тяжку реакцію гіперчутливості,

повторне застосування доцетакселу не показано.

Реакції з боку шкіри

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

Затримка рідини в організмі

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнти, у яких на тлі монотерапії доцетакселом 100 мг/м² визначаються підвищені рівні трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН і лужної фосфатази більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, мають більш високий ризик розвитку тяжких побічних реакцій, у т.ч. з летальним наслідком у результаті токсичної дії препарату (зокрема через сепсис або летальні гастроінтестинальні кровотечі), фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астения. У зв'язку з цим рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових ферментів становить 75 мг/м²; вміст печінкових ферментів необхідно визначати перед початком лікування та перед кожним новим циклом хіміотерапії.

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

В ході опорного клінічного дослідження доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одними з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 рази порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН, білірубину – більше ВМН; отже, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, і препарат взагалі не слід застосовувати у цієї категорії хворих, якщо немає крайньої необхідності. Даних про застосування доцетакселу у складі комбінованої терапії при інших показаннях хворим із порушенням функції печінки немає.

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Нервова система

Виникнення серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату.

Кардіотоксична дія

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

Інші застереження

Під час лікування та протягом щонайменше шести місяців після закінчення курсу терапії слід використовувати ефективні методи контрацепції.

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

Ускладнена нейтропенія

Для пацієнтів, у яких розвивається ускладнена нейтропенія (тривала нейтропенія, фебрильна

нейтропенія або інфекції), слід розглянути доцільність застосування Г-КСФ та зменшення дози доцетакселу.

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 проявами серйозної гастроінтестинальної токсичності і вимагають негайного обстеження та лікування.

Застійна серцева недостатність

Під час лікування і періоду подальшого спостереження необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів з метою виявлення симптомів застійної серцевої недостатності. Було продемонстровано, що у пацієнтів, які отримують лікування за схемою ТАС з приводу раку молочної залози з ураженням регіонарних лімфовузлів, впродовж першого року лікування існує підвищений ризик виникнення ЗСН (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Лейкоз

Ризик відстроченої маніфестації мієлодисплазії або розвитку гострого мієлолейкозу у пацієнтів, які лікувалися комбінацією доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду (ТАС), обумовлює необхідність контролю основних гематологічних показників у ході подальшого спостереження.

Пацієнти з метастазами в ≥ 4 лімфатичні вузли

У ході проміжного аналізу співвідношення користь/ризик для ТАС для пацієнтів, які мають метастази в ≥ 4 лімфатичні вузли, повністю не з'ясоване.

Пацієнти літнього віку

Існують обмежені дані стосовно застосування доцетакселу в комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом пацієнтам віком від 70 років.

Під час одного із досліджень раку передміхурової залози серед 333 пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом кожні три тижні, 209 пацієнтів були віком від 65 років і 68 пацієнтів – віком понад 75 років. При лікуванні доцетакселом кожні три тижні у пацієнтів, вік яких перевищував 65 років, частота виникнення пов'язаних із лікуванням змін нігтів була на $> 10\%$ більшою порівняно з такою у молодших пацієнтів. Частота виникнення пов'язаних із лікуванням підвищення температури тіла, діареї, анорексії та периферичних набряків була на $\geq 10\%$ вищою у пацієнтів, вік яких перевищував 75 років, порівняно з пацієнтами, віком до 65 років.

Під час дослідження аденокарциноми шлунка серед 300 пацієнтів (221 пацієнт у частині клінічного дослідження III фази і 79 пацієнтів у частині клінічного дослідження II фази), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом, 74 особи були у віці 65 років і більше і 4 особи – у віці 75 років і більше. Частота виникнення тяжких побічних явищ серед пацієнтів літнього віку була вищою порівняно із молодшими пацієнтами. Частота розвитку таких побічних явищ (усіх ступенів тяжкості), як млявість, стоматит, нейтропенічні інфекції, була на понад 10% вищою у пацієнтів, вік яких перевищував 65 років, порівняно із молодшими пацієнтами.

При лікуванні за схемою ТАС слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами літнього віку.

Застереження щодо допоміжних речовин

Після розведення цей лікарський препарат містить етиловий спирт. Це обумовлює шкідливість препарату для пацієнтів, які страждають на алкоголізм, а також при лікуванні дітей та пацієнтів, які належать до груп високого ризику, наприклад осіб із захворюваннями печінки або з епілепсією.

Підготовка препарату до внутрішньовенного введення

Детальна інформація щодо приготування розчину для інфузій представлена у розділі «Особливі заходи безпеки».

Кожен флакон призначений для одноразового використання і його слід використати негайно після відкриття. Якщо препарат не був використаний негайно, то за тривалістю і умовами його зберігання повинна стежити особа, яка працює з ним.

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

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

Спирт, що міститься в приготованому розчині доцетакселу, може порушувати здатність пацієнтів керувати автотранспортом та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

Фармакокінетика доцетакселу при одночасному застосуванні з преднізоном вивчалася у пацієнтів з метастатичним раком простати. Доцетаксел метаболізується під дією ферменту CYP3A4, а преднізон, як відомо, обумовлює індукцію CYP3A4. Статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу виявлено не було.

Пацієнтам, які приймають препарати, що потенційно інгібують CYP3A4 (зокрема інгібітори протеаз, наприклад ритонавір; антифунгальні азоли, наприклад кетоконазол або ітраконазол), доцетаксел слід призначати з обережністю. Дослідження взаємодії препаратів у пацієнтів, які одночасно отримували кетоконазол і доцетаксел, показало, що кетоконазол обумовив зниження кліренсу доцетакселу вдвічі, можливо, через те, що CYP3A4 в метаболізмі доцетакселу відіграє ключову роль в головному (єдиному) метаболічному шляху. Це може призвести до погіршення переносимості доцетакселу, навіть у більш низьких дозах.

Спирт, що міститься в доцетакселі, може змінювати клінічні ефекти інших лікарських препаратів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доцетаксел 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, 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 людей. Доцетаксел 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 ході досліджень *in vivo* виявилось, 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.

Фармакокінетика доцетакселу вивчалася в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20-115 мг/м² препарату. Фармакокінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі з періодами напіввиведення для α-, β- та γ-фаз 4 хв, 36 хв та 11,1 години відповідно. Така тривалість цього показника для останньої фази частково зумовлена відносно повільним відтоком з периферійної камери. Після застосування дози 100 мг/м², що вводилася інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі – 3,7 мкг/мл – була отримана з відповідною AUC 4,6 мкг/мл/год. Середні показники загального кліренсу та рівноважного об'єму розподілу препарату становили відповідно 21 л/м²/год та 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більш ніж на 95 %. У трьох хворих на рак було проведено дослідження із застосуванням радіоізоотопу ¹⁴C-доцетакселу. Після окисного метаболізму трет-бутилової ефірної групи під дією цитохрому P450 доцетаксел виводився як із сечею, так і з калом протягом 7 днів; екскреція із сечею становила 6 %, із калом – 75 % кількості введеного радіоізоотопу. Близько 80 % ізоотопу, 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.

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. У невеликій кількості пацієнтів (n=23), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні АЛТ, АСТ у ≥1,5 рази вище за ВМН разом зі зростанням рівня лужної фосфатази ≥ 2,5 рази вище за ВМН), загальний кліренс препарату знижувався в середньому на 27 %. Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих із легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих із тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

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

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

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.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: в'язка прозора рідина від безбарвного до світлого жовтого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Після відкриття флакону

Кожен флакон призначений для одного використання і його слід використати негайно після відкриття. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач.

Після додавання препарату в розчин для інфузії

З мікробіологічної точки зору в такому вигляді лікарський препарат слід використати негайно. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.