

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.02.2016 №65
Реєстраційне посвідчення
№UA/14900/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.05.2020 №1128

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 масляниста 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, 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 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.

Абсорбція

Фармакокінетика доцетакселу вивчалася в дослідженнях І 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.

Розподіл

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 %.

Виведення

За участю трьох хворих на рак було проведено дослідження з 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 з сечею становила 6 %, з 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.

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 АЛТ, АСТ у $\geq 1,5$ раза вищі за ВМН разом зі зростанням рівня лужної фосфатази $\geq 2,5$ раза 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

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

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'-дезоксифторуридину).

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 з солідними пухлинами не змінювало фармакокінетику жодного з даних лікарських препаратів.

Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу після стандартної премедикації дексаметазоном вивчався у 42 пацієнтів. Не спостерігалось 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 хворих з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не одержували цитостатичну 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 капєцитабіном 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 гормонорефрактерним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка

Доцетаксел Амакса в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом призначений для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, включаючи аденокарциному гастроєзофагального 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 на місцевопрогресуючу сквамозноклітинну карциному голови та шиї.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Вихідний рівень нейтрофілів <1500 клітин/мм³. Тяжкі порушення функції печінки.

Слід враховувати також протипоказання для застосування інших лікарських засобів, які призначаються в комбінації з доцетакселом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Особливі заходи безпеки.

Доцетаксел Амакса є антинеопластичною речовиною; як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід проявляти обережність при поводженні з препаратом і 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 ВИКОРИСТОВУЙТЕ 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 дайте коробкам з доцетакселом, концентратом для розчину для інфузій, постояти протягом 5 хвилин при температурі 20-25 °С.

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 з розчином повинен бути використаний протягом 8 годин при температурі нижче 25 °С, включаючи одну годину тривалості інфузії.

Хоча час контакту є дуже коротким, як запобіжний захід рекомендується виключно ПВХ-трубки та засоби введення.

Як і всі парентеральні продукти, Доцетаксел Амакса потрібно візуально оглянути перед використанням. Розчин, що містить забруднення, 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.

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, терфенадин, кетоконазол, еритроміцин і тролеандоміцин. Тому необхідно з обережністю призначати одночасне лікування цими препаратами, оскільки існує потенційна можливість значущої взаємодії.

При застосуванні у комбінації з інгібіторами СYP3A4 частота побічних реакцій на доцетаксел може підвищитись в результаті уповільнення метаболізму. При неможливості уникнення застосування у комбінації з потужними інгібіторами СYP3A4 (такими як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин і вориконазол) потрібно гарантувати ретельне клінічне спостереження. Під час застосування потужних інгібіторів СYP3A4 доцільно коригувати дозу доцетакселу. У фармакокінетичному дослідженні за участю 7 пацієнтів одночасне

введення доцетакселу та потужного інгібітора СYP3A4 кетоконазолу призвело до значного зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Фармакокінетичні властивості доцетакселу у присутності преднізону досліджувались за участю пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується СYP3A4, а преднізон, як відомо, індукує СYP3A4. Не спостерігалось жодного значущого впливу преднізону на фармакокінетичні показники доцетакселу.

Доцетаксел Амакса демонструє високий рівень зв'язування з білками плазми (>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 призначення 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 монотерапії карбоплатином.

Особливості застосування.

Пацієнтам з раком молочної залози, недрібноклітинним раком легенів за відсутності протипоказань можна застосовувати премедикацію, яка полягає в пероральному прийомі кортикостероїду, такого 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 з раком простати премедикацію проводять 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, у пацієнтів з інтенсивним попереднім лікуванням такий рівень може досягатися раніше. Усім хворим, які одержують доцетаксел, необхідно часто проводити загальний аналіз крові. Пацієнтам можна відновлювати лікування доцетакселом в складі нового циклу хіміотерапії лише після того, як кількість нейтрофілів після завершення попереднього циклу відновиться до ≥ 1500 клітин/мм³ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо на тлі лікування доцетакселом розвивається тяжка нейтропенія (<500 клітин/мм³ 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, що отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (ТСФ), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися рідше, якщо застосовувався Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, для зниження ризику ускладнених нейтропеній (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічних інфекцій) мають отримувати профілактично Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, повинні перебувати під пильним наглядом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом (ТАС), фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція виникали рідше, якщо хворі проходили первинну профілактику за допомогою Г-КСФ. У пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію ТАС з приводу раку молочної залози, доцільно розглянути можливість первинної профілактики Г-КСФ для зниження ризику ускладненої нейтропенії

(фебрильної нейтропенії, пролонгованої нейтропенії 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

Рекомендовано застосовувати з обережністю пацієнтам з нейтропенією та потенційним ризиком розвитку ускладнень з боку ШКТ. Хоча велика кількість випадків спостерігалася протягом першого або другого циклу режиму лікування доцетакселом, ентероколіти можуть розвинути у будь-який час, та можуть призвести до смерті вже в перший день застосування. Пацієнти повинні уважно доглядатися щодо ранніх ознак серйозних випадків гастротоксичності.

Реакції гіперчутливості

Необхідне ретельне спостереження 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, 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»).

Затримка рідини в організмі

Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів з тяжкою затримкою рідини в організмі, наприклад у вигляді плеврального, перикардіального випоту, випоту і асциту.

Респіраторні розлади

Повідомлялося про випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиційної пневмонії/пневмоніту, інтерстиційного 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 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, таких як летальні наслідки 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/м²;

рівень печінкових ферментів необхідно визначати перед початком лікування та перед кожним новим циклом хіміотерапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубину (>ВМН) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 раза порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел взагалі не слід застосовувати, якщо немає нагальної потреби. В опорному клінічному дослідженні доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одним з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, білірубину – 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 хворим із порушенням функції печінки немає.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Немає даних щодо лікування доцетакселом пацієнтів з тяжким порушенням 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 серцевої діяльності до початку терапії. Надалі необхідно проводити моніторинг функції серця (наприклад кожні 3 місяці) для виявлення пацієнтів, у яких може розвинутиися серцева дисфункція. Більш детальна інформація міститься в «Загальній характеристиці лікарського засобу» 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. Рекомендується проводити базову кардіологічну оцінку.

Розлади з боку органів зору

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

Інші застереження

Контрацептивні засоби необхідно застосовувати як чоловікам, так і жінкам протягом усього періоду лікування та після припинення терапії ще протягом щонайменше 6 місяців (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід уникати одночасного застосування доцетакселу з сильними інгібіторами СYP3A4 (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 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 ході подальшого спостереження. Було показано, що у пацієнтів, які отримують терапію за схемою ТАС з приводу раку молочної залози з метастазами у лімфатичні вузли, протягом першого року після лікування підвищується ризик розвитку ЗСН (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Лейкоз

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

Пацієнти з метастазами в ≥ 4 лімфатичні вузли

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

Пацієнти літнього віку

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

Із 333 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні у дослідженні з вивчення раку передміхурової залози, 209 пацієнтів були віком від 65 років, а 68 пацієнтів були віком понад 75 років. Серед пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні, пов'язані з лікуванням зміни у нігтях у пацієнтів віком від 65 років реєстрували на $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ частіше, ніж у пацієнтів віком до 65 років.

Серед 300 пацієнтів (221 пацієнт у частині дослідження в рамках III фази і 79 пацієнтів у частині дослідження в рамках II фази клінічного вивчення препарату), які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатиною і 5-фторурацилом у дослідженні з вивчення раку шлунка, 74 пацієнти були віком від 65 років, а 4 пацієнти – віком від 75 років. Частота виникнення серйозних побічних ефектів у пацієнтів старшого віку була вищою, ніж у молодших. У пацієнтів віком від 65 років на $\geq 10\%$ частіше, ніж у молодших пацієнтів, виникали такі побічні ефекти (усіх ступенів вираженості): в'ялість, стоматит, нейтропенічна інфекція. При застосуванні комбінації ТCF слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами літнього віку.

Застереження щодо допоміжних речовин

Препарат містить спирт. Це обумовлює шкідливість препарату для пацієнтів, які страждають на алкоголізм, а також пацієнтів, які належать до груп високого ризику, наприклад осіб із захворюванням печінки або з епілепсією.

Кількість алкоголю, 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 та годуванню груддю.

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 призначенні вагітним жінкам. Тому доцетаксел 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.

У ході доклінічних досліджень доцетаксел виявляв 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.

Доцетаксел є ліпофільною субстанцією, однак невідомо, чи він проникає 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. Спирт, 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 проводиться виключно під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипракової хіміотерапії (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Рекомендовані дози

При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку шлунка, раку голови та шиї можна застосовувати премедикацію 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 за відсутності протипоказань (див. розділ «Особливості застосування»). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності доцетакселу можна профілактично приймати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

Для лікування раку простати, 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. Доцетаксел Амакса вводиться інфузійно протягом 1 години кожні 3 тижні (див. розділ «Особливості застосування»).

Рак молочної залози

При ад'ювантній 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 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/м². Як терапію першої лінії доцетаксел 75 мг/м² застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м²).

Доцетаксел застосовують кожні 3 тижні у рекомендованій дозі 100 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії 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 у дозі 1250 мг/м² двічі на добу доцетаксел застосовують у рекомендованій дозі 75 мг/м² кожні 3 тижні (не пізніше ніж через 30 хв після 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/м², одразу після чого вводиться цисплатин (75 мг/м²) протягом 30-60 хв. Для лікування пацієнтів, у яких раніше хіміотерапія препаратами на основі платини виявилася неуспішною, рекомендована монотерапія доцетакселом у дозі 75 мг/м².

Рак простати

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м². При цьому безперервним курсом призначають також преднізон або преднізолон 5 мг двічі на день перорально (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Аденокарцинома шлунка

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м², що вводиться інфузійно протягом 1 години, після цього вводять цисплатин у дозі 75 мг/м² інфузійно протягом 1-3 годин (обидва препарати призначають тільки в перший день), негайно після закінчення введення цисплатину починають інфузію 5-фторурацилу (750 мг/м²/добу), яку продовжують безперервно 5 діб. Лікування повторюють кожні 3 тижні. Пацієнтам необхідно проводити премедикацію антиеметичними (протиблювотними) засобами та відповідну гідратацію (отримувати достатньо рідини) на тлі введення цисплатину. Профілактично необхідно призначати Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) для зниження ризику розвитку гематологічних проявів токсичності (див. підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Рак голови та шиї

Пацієнтам необхідно проводити премедикацію антиеметичними (протиблювотними) 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 ході досліджень в складі груп ТАХ 323 та ТАХ 324 профілактично вводили антибіотики.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією (ТАХ 323).

Для індукційного лікування неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м², що вводиться інфузійно протягом 1 години з подальшим введенням в перший день цисплатину в дозі 75 мг/м² протягом 1 години, одразу після чого вводять 5-фторурацил в дозі 750 мг/м²/добу шляхом безперервної інфузії протягом 5 днів. Цю схему лікування повторюють кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити променевою терапію.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (ТАХ 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/м², що вводиться інфузійно протягом 1 години; одразу після інфузії доцетакселу в 1-й день вводять цисплатин в дозі 100 мг/м² інфузійно протягом від 30 хвилин до 3 годин з наступною безперервною інфузією з 1-го по 4-й день 5-фторурацилу в дозі 1000 мг/м²/добу. Дану схему

лікування повторюють кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити хіміорадіотерапію.

Для корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу див. відповідні інструкції.

Корекція дози під час лікування

Загальні принципи

Доцетаксел Амакса необхідно призначати тільки при рівні нейтрофілів ≥ 1500 клітин/мм³. Пацієнтам, у яких більше 1 тижня триває фебрильна нейтропенія, кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³, 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/м² і/або з 75 до 60 мг/м². Якщо подібні реакції спостерігаються і на тлі прийому дози 60 мг/м², лікування необхідно припинити.

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, що мають фебрильну нейтропенію та/або нейтропенічну інфекцію, необхідно знизити дозу доцетакселу до 60 мг/м² в усіх наступних циклах (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Для пацієнтів, що мають стоматити 3 або 4 ступеня тяжкості, дозу потрібно знизити до 60 мг/м².

У комбінації з цисплатином

Пацієнтам, які одержували початкову дозу доцетакселу 75 мг/м² у комбінації з цисплатином і в яких найнижчий рівень кількості тромбоцитів протягом попередніх курсів терапії становив < 25000 клітин/мм³, а також пацієнтам, які мають фебрильну нейтропенію, пацієнтам з тяжкими проявами негематологічної токсичності дозу доцетакселу під час подальших курсів хіміотерапії потрібно зменшити до 65 мг/м². Для корекції доз цисплатину див. загальну характеристику лікарського засобу цисплатину.

У комбінації з капецитабіном

Для корекції доз капецитабіну див. загальну характеристику лікарського засобу.

- 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 з застосуванням 100 % початкової дози препаратів.
- Пацієнтам з 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/м².
- При будь-яких подальших проявах токсичності або при токсичності IV ступеня необхідно припинити введення доцетакселу.

Для корекції дози трастузумабу див. загальну характеристику лікарського засобу трастузумабу.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

Якщо незважаючи на призначення Г-КСФ спостерігається фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія або пов'язана з нейтропенією інфекція, дозу доцетакселу необхідно зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². При подальшій появі випадків ускладненої нейтропенії дозу доцетакселу необхідно зменшити з 60 мг/м² до 45 мг/м². У разі тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості дозу доцетакселу необхідно зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². Пацієнтам не слід призначати подальші цикли терапії доцетакселом доти, доки рівень нейтрофілів не відновиться до > 1500 клітин/мм³, а кількість тромбоцитів досягне рівня $> 100\,000$ клітин/мм³. Якщо симптоми токсичності зберігаються, лікування необхідно припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1

Корекція рекомендованих доз у разі проявів токсичності у пацієнтів, які одержують 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 див. відповідні загальні характеристики лікарських засобів.

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 з 6-ї по 15-у добу циклу) в усіх наступних циклах хіміотерапії.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу в умовах монотерапії цим препаратом у дозі 100 мг/м², для пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 раза порівняно з верхньою межею норми (ВМН), а також лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м² (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). 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 нагальної потреби. В опорному клінічному дослідженні доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одним з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 раза порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН, білірубину – 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 хворим із порушенням 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. В комбінації з капецитабіном для лікування пацієнтів віком від 60 років рекомендовано зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (див. «Загальну характеристику лікарського засобу» капецитабіну).

Діти.

Безпека та ефективність доцетакселу для лікування карциноми носоглотки у дітей віком від 1 місяця до 18 років досі не встановлювались.

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. Антитоксичний препарат, 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. 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.

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/м² та 75 мг/м² доцетакселу як окремого препарату відповідно;
- 258 пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином;
- 406 пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з цисплатином;
- 92 пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з трастузумабом;
- 255 пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з капєцитабіном;
- 332 пацієнтів, що одержували 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 одержували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням);
- 300 пацієнтів з аденокарциномою шлунка (221 пацієнт з частини дослідження у рамках III фази дослідження та 79 пацієнтів з частини дослідження у рамках II фази), що одержували доцетаксел в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням);
- 174 та 251 пацієнта з раком голови та шиї, що одержували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з лікуванням).

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити на базі 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/мм³) становить 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея, астенія. Вираженість побічних явищ, обумовлених застосуванням доцетакселу, може зростати при комбінуванні препарату з іншими засобами для хіміотерапії.

При застосуванні комбінації доцетакселу з трастузумабом побічні реакції (будь-якого ступеня) спостерігалися у ≥ 10 % пацієнтів. Порівняно з монотерапією доцетакселом, така

комбінація збільшувала частоту серйозних побічних ефектів (40 проти 31 %) та частоту побічних ефектів IV ступеня (34 проти 23 %).

Найбільш часті (≥ 5 %) побічні ефекти комбінації доцетакселу з капецитабіном, що спостерігалися у клінічному дослідженні III фази у пацієнок 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 свербіжем шкіри або без нього), відчуття стиснення у грудях, біль у спині, задишка, гарячка або озноб. Тяжкі побічні реакції проявлялися у вигляді артеріальної гіпотензії і/або бронхоспазму або генералізованого висипання/еритеми (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Таблиця 2

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при монотерапії раку молочних залоз лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 100 мг/м²

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
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 %)	

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 %)		
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 тракту травної системи	Стоматит (G3/4: 5,3 %); діарея (G3/4: 4 %); нудота (G3/4: 4 %); блювання (G3/4: 3 %)	Запори (тяжкі випадки: 0,2 %); біль у животі (тяжкі: 1 %); шлунково-кишкові кровотечі (тяжкі: 0,3 %)	Езофагіт (тяжкий: 0,4 %)
Ураження 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 білірубину 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: один випадок розвитку необоротного облісіння 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/м², а середній час до оборотного розвитку затримки рідини становив 16,4 тижня (в діапазоні від 0 до 42 тижнів). Ускладнення, пов'язане з затримкою рідини, настає пізніше (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м²) у пацієнтів, що проходили премедикацію, у порівнянні з пацієнтами, що не проходили премедикацію (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м²); 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/м²

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції
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		Гіперчутливість (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 Підвищення рівня білірубіну крові (< 2 %)

Таблиця 4

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії раку молочних залоз лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² в комбінації з доксорубіцином

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
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 (нетяжка, 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		Міалгія	

тканини			
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 білірубину 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/м² в комбінації з цисплатином

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
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 білірубину 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/м² в комбінації з трастузумабом

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції
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	
Порушення зору	Підсилення сльозотечі; 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; біль у кістках; біль у спині	
Загальні порушення та місцеві реакції	Астенія; периферичний набряк; лихоманка; 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 зростала порівняно з монотерапією доцетакселом (32 % випадків розвитку нейтропенії III/IV ступеня проти 22 %, якщо використовувати критерії NCI-CTC [National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; Загальноприйняті критерії токсичності Національного інституту раку США]). Слід звернути увагу, що частота розвитку цього побічного явища у даної категорії пацієнтів може бути недооціненою, оскільки навіть при монотерапії доцетакселом у дозі 100 мг/м² нейтропенія, згідно з існуючими даними, виникає у 97 % пацієнтів, при цьому у 76 % – IV ступеня (відповідно до пікового зниження рівня нейтрофілів у крові). Частота розвитку фебрильної нейтропенії або нейтропенічного сепсису також зростає у пацієнтів, що приймають комбінацію герцептину та доцетакселу (23 % проти 17 % порівняно з пацієнтами, що знаходяться на монотерапії доцетакселом).

Ураження серця

Симптомна серцева недостатність була виявлена у 2,2 % пацієнтів, що приймали комбінацію трастузумабу та доцетакселу, порівняно з 0 % випадків цього побічного явища у пацієнтів, що 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 молочних залоз лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² в комбінації з капецитабіном

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції
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 %)
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 %); запор (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 в 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 %); периферичний набряк (G3/4: 1 %)	Летаргія; біль
Результати досліджень		Збільшення маси тіла; G3/4 підвищений рівень білірубину крові (9 %)

Таблиця 8

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при терапії раку передміхурової залози лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² в комбінації з преднізоном або преднізолоном

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції
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 %)
Ураження органів зору		Лакримація (G3/4: 0,6 %)
Ураження серця		Погіршення функції лівого шлуночка (G3/4: 0,3 %)
Ураження респіраторної системи, органів 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 %)	
---------------------------------------	--	--

Таблиця 9

Побічні реакції, зареєстровані при терапії раку молочних залоз лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² в комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом з метастазами в лімфатичні вузли (TAX 316) та без них (GEICAM 9805) – об'єднані дані

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекційні захворювання (G3/4: 2,4 %); нейтропенічна інфекція (G3/4: 2,6 %)		
Ураження крові та лімфатичної системи	Анемія (G3/4: 3 %); нейтропенія (G3/4: 59,2 %); тромбоцитопенія (G3/4: 1,6 %); фебрильна нейтропенія (G3/4: немає даних)		
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 %)	Синкопе (G3/4: 0 %); прояви нейротоксичності (G3/4: 0 %); сонливість (G3/4: 0 %)
Ураження органів зору	Кон'юктивіт (G3/4: <0,1 %)	Лакримація (G3/4: <0,1 %)	
Ураження серця		Аритмія (G3/4: 0,2 %)	
Ураження судин	Вазодилатація (G3/4: 0,5 %)	Артеріальна гіпотензія (G3/4: 0 %); флебіт (G3/4: 0 %)	Лімфоедема (G3/4: 0 %)
Ураження дихальної системи		Кашель (G3/4: 0 %)	
Ураження травного тракту	Нудота (G3/4: 5,0 %); стоматит (G3/4: 6,0 %); блювання (G3/4: 4,2 %); діарея (G3/4: 3,4 %); запори (G3/4: 0,5 %)	Біль у животі (G3/4: 0,4 %)	

Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (стійка: < 3 %); 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 %)		
Ураження 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 почалася під час лікування та зберігалася протягом подальшого спостереження у 84 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (11,3 %) та у 15 пацієнтів у групі застосування схеми ФАС (2 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 96 місяців), периферична сенсорна нейропатія спостерігалась у 10 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (1,3 %) та 2 пацієнтів в групі застосування схеми ФАС (0,3 %). У дослідженні GEICAM 9805 периферична сенсорна нейропатія почалася під час лікування та зберігалася протягом подальшого спостереження у 10 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (1,9 %) та у 4 пацієнтів у групі застосування схеми ФАС (0,8 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 125 місяців), периферична сенсорна нейропатія спостерігалась у 3 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (0,6 %) та 1 пацієнта в групі застосування схеми ФАС (0,2 %).

Ураження серця

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

У дослідженні GEICAM 9805 під час періоду подальшого спостереження у 3 пацієток (0,6 %) в групі застосування схеми ТАС і у 3 пацієток (0,6 %) в групі застосування схеми ФАС розвинулася хронічна серцева недостатність. Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 125 місяців), хронічна серцева недостатність не спостерігалась у пацієнтів в групі застосування схеми ТАС, та спостерігалась у 1 пацієнта в групі застосування схеми ФАС (0,2 %). Одна пацієнтка в групі застосування схеми ТАС 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 з 744 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС та у 645 з 736 пацієнтів в групі застосування схеми FАС.

В кінці дослідження після терапії (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 96 місяців) алопеція спостерігалась у 29 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (3,9 %) та 16 пацієнтів в групі застосування схеми FАС (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 алопеція, що тривала після завершення хіміотерапії, була зареєстрована у 49 з 532 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС та у 35 з 519 пацієнтів в групі застосування схеми FАС.

Алопеція, пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату, почалася або посилилася під час періоду подальшого спостереження у 42 пацієток (7,9 %) в групі застосування схеми ТАС і у 30 пацієток (5,8 %) в групі застосування схеми FАС. Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 125 місяців) алопеція спостерігалась у 3 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (0,6 %) та 1 пацієнта в групі застосування схеми FАС (0,2 %).

Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз

У дослідженні TAX 316 аменорея, що тривала після завершення терапії, спостерігалася у 202 пацієток із 744 у групі застосування схеми ТАС (27,2 %) та у 125 пацієток із 736 у групі застосування схеми FАС (17,0 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 96 місяців) аменорея спостерігалась у 121 пацієнтів із 744 в групі застосування схеми ТАС (16,3 %) та 86 пацієнтів в групі застосування схеми FАС (11,7 %).

У дослідженні GEICAM 9805 аменорея спостерігалась протягом та після лікування у 18 пацієнтів у групі застосування схеми ТАС (3,4 %) та у 5 пацієнтів у групі застосування схеми FАС (1,0 %). В кінці дослідження після терапії (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 125 місяців), периферична сенсорна нейропатія спостерігалась у 7 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (1,3 %) та 4 пацієнтів в групі застосування схеми FАС (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 ТАС (16,0 %) та у 23 пацієнтів із 736 у групі застосування FАС (3,1 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 8 років) периферичний набряк спостерігався у 19 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (2,6 %) та у 4 пацієнтів в групі застосування схеми FАС (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 ТАС (1,5 %) та у 1 пацієнта із 736 у групі застосування FАС (0,1 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 8 років) лімфатичний набряк спостерігався у 6 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (0,8 %) та у 1 пацієнта в групі застосування схеми FАС (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 ТАС (31,7 %) та у 180 пацієнтів із 736 у групі застосування FАС (24,5 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 8 років) астенія спостерігалася у 29 пацієнтів в групі застосування схеми ТАС (3,9 %) та у 16 пацієнтів в групі застосування схеми FАС (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 FАС (0,4 %). Наприкінці подальшого спостереження (фактична середня тривалість дослідження після терапії становить 10 років і 5 місяців) периферичний набряк спостерігався у 1 пацієнта в групі

застосування схеми FАC (0,2 %) та не був виявлений у пацієнтів в групі застосування схеми TАС.

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

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

Гострий лейкоз/мієлодиспластичний синдром

Протягом 10 років подальшого спостереження у рамках дослідження TАХ 316 гострий лейкоз був виявлений у 4 із 744 пацієнтів в групі застосування схеми TАС і у 1 з 736 пацієнтів у групі застосування схеми FАC. 1 пацієнт в групі застосування схеми TАС (0,1 %) та 1 пацієнт в групі застосування схеми FАC (0,1 %) померли від гострого мієлобластного лейкозу (фактична медіанна тривалість дослідження після терапії становить 96 місяців). Мієлодиспластичний синдром був діагностований у 2 із 744 пацієнтів у групі застосування схеми TАС і у 1 з 736 пацієнтів у групі застосування схеми FАC.

За медіани тривалості подальшого спостереження 77 місяців в одного з 532 (0,2 %) пацієнтів, які приймали доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід у ході дослідження GEICAM 9805, виник гострий лейкоз. Немає повідомлень про випадки гострого лейкозу у пацієнтів, які приймали фторурацил, доксорубіцин і циклофосфамід. У жодного пацієнта з усіх груп лікування не діагностовано мієлодиспластичного синдрому.

Нейтропенічні ускладнення

У таблиці 10 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 TАС (дослідження GEICAM).

Таблиця 10

Нейтропенічні ускладнення у пацієнтів, що одержували TАС з або без обов'язкової профілактики Г-КСФ (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 11

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при лікуванні аденокарциноми шлунка лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

Клас систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції
--	----------------------------	-----------------------

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: 1,0 %)
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: 1,0 %); біль у животі (G3/4: 1,0 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (G3/4: 0,7 %)
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: 4,0 %)	Висипання зі свербжею (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, що отримували Г-КСФ, і в 15,6 % та 12,9 % пацієнтів, яким профілактика за допомогою Г-КСФ не проводилася (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Таблиця 12

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при лікуванні раку голови та шиї лікарським засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

• Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією (TAX 323)

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
---	----------------------------	-----------------------	-------------------------

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 %)	
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 моторна 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: 4,0 %); 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 %)	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (G3/4: 10,9 %)	Висипання зі свербіжем; 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	

Таблиця 13

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів при лікуванні раку голови та ший лікарем засобом Доцетаксел Амакса в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

• Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (TAX 324)

Класи систем органів відповідно до MedDRA	Дуже часті побічні реакції	Часті побічні реакції	Нечасті побічні реакції
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 %)	
Ураження крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (G3/4: 83,5 %); анемія (G3/4: 12,4 %); тромбоцитопенія (G3/4: 4,0 %); фебрильна нейтропенія		
Ураження імунної системи			Реакції гіперчутливості
Метаболічні та нутритивні розлади	Анорексія (G3/4: 12,0 %)		
Ураження 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 %)	
Ураження органів зору		Лакримация	Кон'юнктивіт
Ураження органів слуху та рівноваги	Порушення 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/ одинофагія (G3/4: 12,0 %); 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: 4,0 %); висипання зі свербежем	Сухість шкіри; десквамація	
Ураження 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 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 з 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 минулих порушень зору (спалахи, миготіння світла перед очима, скотоми), що, як правило, розвивалися під час інфузії препарату і супроводжувалися реакціями гіперчутливості. Ці розлади самостійно проходили після припинення інфузії. Були повідомлення про рідкісні випадки лакримації із супутнім кон'юнктивітом або без нього, що розвивалися як наслідок обструкції слізної протоки та обумовлювали посилену сльозотечу.

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

Ураження органів слуху та рівноваги

Зареєстровано окремі 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 променеви терапію, спостерігалися рідкісні випадки променевого пневмоніту.

Ураження травної системи

Повідомлялося про рідкі випадки ентероколітів, включаючи коліти, ішемічні коліти, та нейтропенічні ентероколіти з потенційним летальним наслідком (частота невідома).

Зареєстровано поодинокі випадки зневоднення внаслідок гастроінтестинальних побічних ефектів, включаючи ентероколіти та гастроінтестинальні перфорації. Були повідомлення про рідкісні випадки розвитку кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

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 шкірний червоний вовчак і бульозні висипання, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Іноді розвиток цих побічних явищ могли обумовлювати супутні фактори. Повідомлялося також про розвиток на тлі прийому доцетакселу склеродермоподібних уражень, яким передувала периферична лімфоедема. Повідомлялося про випадки стійкої алопеції.

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. Випадки гіпонатріємії були зареєстровані, в основному, у зв'язку зі зневодненням, блюванням та пневмонією. Повідомлялося про випадки гіпонатріємії, головним чином асоційованої із дегідратацією, блюванням та пневмонією. Спостерігалися гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія – як правило при шлунково-кишкових розладах, особливо при діарейі.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після ліцензування 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 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 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 перевірено 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 заморозувати.

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 його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Амакса ЛТД / Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

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

Дата останнього перегляду.

13.05.2020