

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.08.2015 № 527
Реєстраційне посвідчення
№UA/14553/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОЦЕМЕДА
(DOCEMEDA)

Склад:

діюча речовина: доцетаксел;

1 мл концентрату містить 20 мг доцетакселу;

1 флакон концентрату містить 20 мг, 80 мг, 140 мг або 160 мг доцетакселу;

допоміжні речовини: полісорбат 80, етанол безводний, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, маслянистий, блідо-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Таксани. Код АТХ L01C D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Доцетаксел – протипухлинний препарат, який сприяє збиранню тубуліну в стабільні мікротрубочки і пригнічує їх розпад, що спричиняє виражене зниження концентрації вільного тубуліну. Зв'язування доцетакселу з мікротрубочками не впливає на кількість протофіламентів. Доцетаксел *in vitro* руйнує мікротубулярну сітку у клітинах, яка необхідна для життєво важливих мітотичних і інтерфазових клітинних функцій. Доцетаксел створює високі внутрішньоклітинні концентрації і зберігається у клітинах тривалий час. Крім того, доцетаксел виявляється активним щодо деяких клітин, які продукують у надлишковій кількості р-глікопротеїн, що кодується геном множинної резистентності.

Фармакокінетика. Фармакокінетика доцетакселу вивчалась у ході дослідження фази I у пацієнтів з раком після введення 20–115 мг/м² препарату. Кінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі з періодом напіввиведення для α -, β - та γ -фаз 4 хв, 36 хв та 11,1 години відповідно. Остання фаза частково обумовлена відносно повільним виведенням доцетакселу із периферійної камери. Після введення дози 100 мг/м² шляхом інфузії тривалістю 1 година середній піковий рівень препарату в плазмі становив 3,7 мкг/мл з показником AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація – час») 4,6 год·мкг/мл. Середній рівень загального кліренсу та об'єм розподілу у фазі плато становили 21 л/год/м² та 113 л відповідно. Варіабельність загального кліренсу у різних осіб становить приблизно 50 %. Доцетаксел більше ніж на 95 % зв'язується з білками плазми. У трьох пацієнтів з раком проводилося дослідження з міченим¹⁴C доцетакселом. Протягом 7 днів доцетаксел виводився із сечею і калом після окиснювального метаболізму трет-бутилової ефірної групи за участю цитохрому P 450, екскреція із сечею і калом становила 6 % і 75 % від введеної радіоактивної дози відповідно. Приблизно 80 % радіоактивності, що була виявлена в калі, виводилась протягом 48 годин у вигляді одного основного неактивного

метаболіту, трьох незначних неактивних метаболітів і дуже низької кількості незміненого лікарського засобу.

Фармакокінетика доцетакселу не залежить від статі і віку пацієнтів. У незначній кількості пацієнтів (n=23) з біохімічними показниками, що свідчили про незначне або помірне порушення функції печінки (активність АЛТ і АСТ перевищувала верхню межу норми більше ніж у 1,5 разу, а активність лужної фосфатази була у 2,5 разу вищою за норму), загальний кліренс був зменшений на 27 % порівняно із середнім показником. Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих з легкою або помірною затримкою рідини, даних щодо кліренсу препарату у пацієнтів з тяжкою затримкою рідини немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози.

Доцемеда в комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом показаний для ад'ювантної терапії хворих з:

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

Ад'ювантну терапію операбельного раку молочної залози без ураження лімфатичних вузлів слід проводити хворим, які підлягають хіміотерапії відповідно до прийнятих міжнародних критеріїв для первинної терапії ранніх стадій раку молочної залози.

Доцемеда в комбінації з доксорубіцином показаний для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози у пацієнтів, які раніше не одержували цитотоксичної терапії з приводу цього захворювання.

Монотерапія Доцемедою показана для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної цитотоксичної терапії, яка включала антрациклін або алкілувальний засіб.

Доцемеда в комбінації з трастузумабом показаний для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з підвищеною експресією HER-2 пухлинними клітинами, якщо пацієнти раніше не одержували хіміотерапії з приводу метастазів.

Доцемеда в комбінації з капецитабіном показаний для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози після невдалої цитотоксичної терапії, яка включала антрациклін.

Недрібноклітинний рак легенів.

Доцемеда показана для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легенів після неефективної попередньої хіміотерапії.

Доцемеда в комбінації з цисплатином показаний для лікування пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легенів у пацієнтів, які раніше не одержували хіміотерапії з приводу цього захворювання.

Рак передміхурової залози.

Доцемеда в комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів з гормоностійким метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка.

Доцемеда у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, включаючи аденокарциному гастроєзофагеального відділу, які попередньо не отримували хіміотерапії з приводу метастазів.

Рак голови і шиї.

Доцемеда у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний 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.

Особливі заходи безпеки.

Доцемеда – протипухлинний препарат, тому, як і при застосуванні інших потенційно токсичних речовин, необхідно дотримуватись обережності при його застосуванні і приготуванні розчинів доцетакселу. Рекомендується вдягати рукавички.

Якщо концентрат, напівготовий розчин або розчин для інфузій Доцемеда потрапляє на шкіру, її необхідно негайно ретельно вимити водою з милом. При потрапленні концентрату, напівготового розчину або розчину для інфузій доцетакселу на слизові оболонки їх слід негайно ретельно промити водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватись при одночасному введенні препаратів, які індукують або пригнічують метаболізм або метаболізуються під дією цитохрому P450-3A (і таким чином можуть пригнічувати фермент конкурентним способом), таких як циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, еритроміцин і тролеандоміцин. Необхідно з обережністю призначати одночасне лікування цими препаратами, оскільки можлива значуща взаємодія.

При одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 та доцетакселу може спостерігатися посилення побічних ефектів доцетакселу внаслідок зниженого метаболізму останнього. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, вориконазол) та доцетакселу, слід уважно спостерігати за станом пацієнта та за необхідності коригувати дозу доцетакселу. Повідомлялося про значне зниження кліренсу доцетакселу (на 49 %) при одночасному застосуванні кетоконазолу і доцетакселу.

Дослідження міжмедикаментозної взаємодії, що проводили за участю пацієнтів, які одержували кетоконазол і доцетаксел, продемонструвало, що кліренс доцетакселу був знижений наполовину в результаті впливу кетоконазолу, можливо через те, що CYP3A4 – головний (єдиний) метаболічний шлях доцетакселу. Погіршена переносимість доцетакселу може спостерігатись навіть при низьких дозах.

Фармакокінетика доцетакселу за наявності преднізону досліджувалась у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується CYP3A4, і, як відомо, преднізон індукує CYP3A4. Не спостерігалось статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Доцетаксел демонструє високий рівень зв'язування з білками плазми (> 95 %). Хоча потенційна взаємодія доцетакселу *in vivo* з одночасно призначеними лікарськими засобами формально не досліджувалась, взаємодії *in vitro* з препаратами, які демонструють високий ступінь зв'язування з білками, такими як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропafenон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол і натрію вальпроат, не впливали 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.

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

При вживанні грейпфрутів (чи грейпфрутового соку) у пацієнтів, які застосовують доцетаксел, може спостерігатися посилення побічних ефектів останнього. Тому слід уникати споживання грейпфруту (фруктів та соку) впродовж лікування доцетакселом.

Особливості застосування.

Рекомендовані дози

Пацієнтам з раком молочної залози, недрібноклітинним раком 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. Пацієнтам з раком передміхурової залози премедикацію проводять пероральним препаратом дексаметазону у дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу.

Гематологічні зміни при застосуванні препарату. Нейтропенія – найбільш розповсюджена побічна реакція при застосуванні доцетакселу. Найнижчий рівень нейтрофілів спостерігається в середньому на 7-й день лікування, але цей інтервал може бути коротшим у пацієнтів, у яких було інтенсивне попереднє лікування. У всіх хворих, 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.

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.

У пацієнтів, яких лікують доцетакселом у комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом (ТСФ), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції спостерігалися рідше, якщо пацієнти одержували профілактично гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ). Пацієнтам, які одержують ТСФ, необхідно проводити профілактику за допомогою Г-КСФ для зниження ризику розвитку ускладненої нейтропенії (фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія або нейтропенічна інфекція). За станом пацієнтів, які одержують ТСФ, необхідно проводити ретельне спостереження.

У пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом (дослідження 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 за схемою дослідження 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). Пацієнти, які отримують лікування за схемою дослідження ТАС, повинні перебувати під ретельним наглядом.

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 декілька хвилин інфузії доцетакселу, тому слід мати в наявності всі необхідні засоби 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 лікувати доцетакселом пацієнтів, у яких спостерігалась тяжка реакція гіперчутливості.

Реакції з боку шкіри. Спостерігалися випадки локалізованої еритеми шкіри кінцівок (на долонях та підшвах стоп) з набряком і з подальшою десквамацією епітелію. Були зареєстровані тяжкі симптоми, наприклад шкірні висипання з подальшою десквамацією епітелію, що вимагали переривання або повної відміни доцетакселу.

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

Порушення з боку органів дихання. Повідомлялося про випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціальної хвороби легень, фіброзу легень та дихальної недостатності, іноді з летальним наслідком. При супутній променевої терапії можливий радіаційний пневмоніт.

При появі нових або посиленні вже наявних порушень з боку дихальної системи пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, проходити відповідні обстеження та отримати відповідне лікування. До встановлення діагнозу рекомендується призупинити лікування доцетакселом. Поліпшити стан можна, завчасно вживши заходів симптоматичної терапії на ранній стадії. Необхідність відновлення лікування доцетакселом слід ретельно проаналізувати.

Пацієнти з ураженнями печінки. Пацієнти, яким проводили монотерапію доцетакселом у дозі 100 мг/м² і які демонстрували серологічні рівні трансаміназ (АЛТ та/або АСТ) більше ніж в 1,5 разу вище за ВМН (верхня межа норми) у поєднанні з рівнем лужної фосфатази у 2,5 разу вище за ВМН, мали підвищений ризик виникнення тяжких побічних реакцій, таких як летальні наслідки у результаті токсичної дії препарату, включаючи сепсис і шлунково-кишкові кровотечі, фебрильну нейтропенію, інфекції, тромбоцитопенію, стоматит і астенію. Рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів з підвищеним рівнем показників функції печінки (ПФП) становить 75 мг/м², рівні ПФП необхідно вимірювати до початку лікування і перед кожним циклом.

Для пацієнтів з рівнем сироваткового білірубину більше ВМН та/або рівнями АЛТ і АСТ, що в 3,5 разу більше ВМН, у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у сироватці, що в 6 разів більше ВМН, немає рекомендацій щодо зменшення дози, а доцетаксел необхідно призначати лише за наявності життєвих показань.

У комбінації із цисплатиною і 5-фторурацилом для лікування аденокарциноми шлунка. Із базового клінічного дослідження були виключені пацієнти з рівнями АЛТ та/або АСТ, які у 1,5 разу перевищували ВМН, що супроводжувалось підвищенням рівнів лужної фосфатази у 2,5 рази більше ВМН і рівня білірубину більше ВМН; для таких пацієнтів немає рекомендацій щодо зменшення дози, а доцетаксел необхідно призначати лише за наявності життєвих показань.

Даних щодо лікування пацієнтів з ураженнями печінки доцетакселом у комбінації з іншими препаратами немає.

Пацієнти з ураженнями нирок. Немає даних щодо лікування доцетакселом пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок.

Нервова система. Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності потребує зниження дози.

Токсичність для серця. Серцева недостатність спостерігалась у пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з трастузумабом, особливо після хіміотерапії, що включала препарати групи антрациклінів (доксорубіцин або епірубіцин). Серцева недостатність може бути помірною або тяжкою і асоціюватись з високим ризиком смерті.

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. Докладніше див. у короткій характеристиці трастузумабу.

Порушення з боку органів зору.

Повідомлялося про випадки кістоподібного набряку макули (КМН) у хворих, які застосовували доцетаксел. При порушенні зору пацієнтам слід негайно пройти офтальмологічне обстеження. При встановленні діагнозу КМН слід припинити застосування доцетакселу та розпочати відповідне лікування.

Інше.

Контрацептивні засоби необхідно застосовувати як чоловікам, так і жінкам протягом усього періоду лікування та після припинення терапії ще протягом щонайменше 6 місяців. Слід уникати споживання грейпфрутів (фруктів та соку) впродовж лікування доцетакселом.

Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, вориконазол) та доцетакселу.

Додаткові застереження щодо ад'ювантної терапії раку молочної залози.

Ускладнена нейтропенія. Необхідно розглянути доцільність застосування Г-КСФ і зниження дози доцетакселу пацієнтам, які мають ускладнену нейтропенію (продовжена нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекція).

Реакції з боку травного тракту. Такі симптоми, як біль в животі та хворобливість, висока температура, пронос, з нейтропенією і без нейтропенії, можуть бути ранніми проявами серйозної шлунково-кишкової токсичності і потребують обов'язкової оцінки і негайного лікування.

Застійна серцева недостатність. Спостереження за станом пацієнтів із симптомами застійної серцевої недостатності необхідне під час лікування та в період після лікування.

Лейкоз. Ризик розвитку відстроченої мієлодисплазії або гострого мієлолейкозу у пацієнтів, які лікувалися комбінацією доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду (дослідження ТАС), обумовлює необхідність контролю основних гематологічних показників.

Пацієнти з метастазами 4 і більше лімфатичних вузлів. У ході проміжного аналізу співвідношення користі/ризиків для пацієнтів з групи ТАС, які мають метастази в 4 і більше лімфатичні вузли, не визначалось.

Літній вік. Немає даних щодо застосування доцетакселу в комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом пацієнтам віком > 70 років.

Необхідне ретельне спостереження за станом пацієнтів літнього віку при лікуванні ТСФ.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інформації про застосування доцетакселу вагітним немає. Доцетаксел продемонстрував ембріотоксичність і фетотоксичність у тварин та зниження фертильності. Подібно до інших цитотоксичних препаратів, доцетаксел може заподіяти шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам. Тому доцетаксел не слід призначати жінкам у період вагітності. Жінкам репродуктивного віку, які одержують доцетаксел, необхідно запобігати вагітності, а у випадку її виникнення слід негайно повідомити лікаря. Ефективні методи контрацепції необхідно використовувати протягом усього періоду лікування. Чоловікам під час лікування та протягом 6 місяців після лікування необхідно застосовувати заходи контрацепції.

Доцетаксел – ліпофільна речовина, однак невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Через можливий розвиток побічних реакцій у немовлят необхідно припинити годування груддю під час терапії доцетакселом.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосування доцетакселу необхідно обмежувати відділеннями, що спеціалізуються на цитотоксичній хіміотерапії, і застосовувати виключно під наглядом лікаря з досвідом застосування протиракової хіміотерапії.

Монотерапія.

Рак молочної залози. Для лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 , яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні.

Недрібноклітинний рак легенів. Доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні.

Метастатична карцинома яєчників. Рекомендована доза препарату становить 100 мг/м^2 , яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні.

Комбінована терапія.

Рак молочної залози. У комбінації з доксорубіцином (у дозі 50 мг/м^2) доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні як терапію першого ряду. Доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні у комбінації з капецитабіном у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу (протягом 30 хв після їди) протягом 2 тижнів з подальшою однотижневою перервою.

Для визначення дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла потрібно звернутися до інструкції для медичного застосування капецитабіну.

При ад'ювантному лікуванні операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів та без нього рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година після застосування доксорубіцину (у дозі 50 мг/м^2) і циклофосфаміду (у дозі 500 мг/м^2) кожні 3 тижні протягом 6 циклів.

Доцетаксел застосовують у дозі 100 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні при комбінації з трастузумабом, який призначають щотижня. Дози та спосіб введення трастузумабу подано в інструкції для медичного застосування трастузумабу.

Недрібноклітинний рак легенів. Рекомендований режим хіміотерапії: доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м^2 одразу після введення цисплатину (у дозі 75 мг/м^2) протягом 30-60 хв. Для лікування після попередньої неуспішної хіміотерапії препаратами платини призначають разову дозу 75 мг/м^2 .

Андрогеннезалежний метастатичний рак передміхурової залози. Доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з інтервалом 3 тижні. При цьому безперервним курсом призначається також преднізон або преднізолон 5 мг двічі на день перорально.

Аденокарцинома шлунка. Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година, після цього вводять цисплатин у дозі 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1-3 години (обидві інфузії призначають тільки в перший день), після цих інфузій призначають 5-фторурацил у дозі 750 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної 24-годинної інфузії протягом 5 днів, починаючи з моменту закінчення інфузії цисплатину. Лікування повторюють кожні 3 тижні. Пацієнту необхідно проводити премедикацію протиблювотними засобами та відповідну гідратацію для введення цисплатину. Профілактично необхідно призначати Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор) для зниження ризику розвитку гематологічної токсичності (див. підрозділ «Корекція дози під час лікування» нижче).

Рак голови та шиї. Пацієнтам необхідно проводити премедикацію протиблювотними препаратами та відповідну гідратацію (перед та після введення цисплатину). Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна профілактично застосовувати Г-КСФ. Усім пацієнтам у групі лікування доцетакселом у ході досліджень TAX 323 та TAX 324 профілактично вводили антибіотики.

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

Для індукційного лікування неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозноклітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година з подальшим введенням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 протягом 1 години в перший день, потім вводять 5-фторурацил в дозі 750 мг/м^2 на добу шляхом безперервної інфузії протягом 5 днів. Цю схему лікування повторюють кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити променеву терапію. Проводять премедикацію протиблювотними засобами та відповідну гідратацію (до і після введення цисплатину). Для зведення до мінімуму гематологічної токсичності з профілактичною метою слід застосовувати Г-КСФ.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією (TAX 324).

Для індукційного лікування СККГШ (технічно неоперабельної, з низькою ймовірністю позитивного результату хірургічного лікування та коли метою лікування є збереження органа) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 година в 1-й день; після інфузії доцетакселу вводять цисплатин в дозі 100 мг/м^2 шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин з наступною безперервною інфузією з 1-го по 4-й день 5-фторурацилу в дозі 1000 мг/м^2 за добу. Цю схему повторюють з інтервалом 3 тижні (3 цикли). Після хіміотерапії пацієнтам необхідно призначити хіміорадіотерапію.

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

Тривалість лікування. Тривалість лікування визначає онколог, який веде хворого, на основі оцінки ефективності і переносимості препарату. Загалом лікування доцетакселом продовжують стільки, скільки спостерігається об'єктивний клінічний ефект у вигляді ремісії або стабілізації захворювання. Якщо є об'єктивні дані про прогресування захворювання або неприйнятні побічні ефекти, лікування препаратом слід припинити.

Перед інфузією доцетакселу *всі пацієнти повинні отримати премедикацію* з метою зменшення ризику реакції гіперчутливості та синдрому затримки рідини. Премедикація розпочинається за 24 години до введення препарату і полягає в пероральному прийомі 16 мг дексаметазону на добу (по 8 мг 2 рази на добу) протягом 3 днів, тобто дексаметазон слід приймати напередодні, у день інфузії та наступного дня після інфузії доцетакселу.

Для лікування раку передміхурової залози, з огляду на супутнє застосування преднізону або преднізолону, рекомендована схема премедикації полягає в пероральному застосуванні дексаметазону 8 мг за 12 годин, 3 години і 1 годину до інфузії доцетакселу. Доцетаксел призначають у вигляді інфузії протягом 1 години з інтервалом 3 тижні.

Для лікування раку молочної залози та недрібноклітинного раку легенів за відсутності протипоказань можна застосовувати премедикацію, яка полягає в пероральному прийомі кортикостероїду, такого як дексаметазон, 16 мг/добу (8 мг 2 рази на добу) протягом 3 днів, починаючи за 1 день до застосування препарату. Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна профілактично застосовувати Г-КСФ. Доцетаксел призначають у вигляді інфузії протягом 1 години з інтервалом 3 тижні.

Корекція дози під час лікування. Доцетаксел необхідно призначати тільки при рівні нейтрофілів $\geq 1500/\text{мм}^3$. Пацієнтам, у яких більше 1 тижня триває фебрильна нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 500/\text{мм}^3$), при виражених реакціях з боку шкіри або тяжкій периферичній невротії дозу доцетакселу необхідно зменшити зі 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 або з 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Якщо при введенні дози 60 мг/м^2 ці реакції у пацієнта не зникають, лікування необхідно припинити.

Пацієнтам, які одержували початкову дозу доцетакселу 75 мг/м^2 у комбінації з цисплатином і в яких найнижчий рівень кількості тромбоцитів протягом попередніх курсів терапії становив $< 25000/\text{мм}^3$ (з цисплатином) і $< 75000/\text{мм}^3$ (з карбоплатином), а також пацієнтам, які мають в анамнезі нейтропенію з гарячкою, пацієнтам з тяжкими проявами негематологічної токсичності дозу доцетакселу під час подальших курсів хіміотерапії потрібно зменшити до 65 мг/м^2 . Якщо після зменшення дози до 60 мг/м^2 побічні реакції у пацієнта не зникають, лікування слід припинити.

Пацієнти, які отримують ад'ювантну терапію з приводу раку молочної залози і страждають на фебрильну нейтропенію, в усіх подальших циклах лікування повинні отримувати Г-КСФ. Пацієнтам, у яких ця реакція зберігається, необхідно продовжувати введення Г-КСФ і зменшити дозу доцетакселу до 60 мг/м².

У комбінації з капецитабіном:

- для корекції дози капецитабіну див. інструкцію для медичного застосування капецитабіну;
- пацієнтам, у яких вперше розвинулась токсичність 2-го ступеня тяжкості, що зберігається до наступного циклу лікування доцетакселом/капецитабіном, необхідно відкласти лікування до зменшення токсичності до 0–1-го ступеня тяжкості, після чого ввести лікарський засіб у рекомендованій дозі;
- пацієнтам з проявами токсичності 2-го ступеня вдруге або з першим виявленням токсичності 3-го ступеня в будь-який час протягом циклу лікування необхідно відкласти лікування до зменшення токсичності до ступеня тяжкості 0-1-го, потім відновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м²;
- при будь-яких подальших проявах токсичності або при токсичності 4-го ступеня тяжкості необхідно припинити введення доцетакселу.

Для корекції дози трастузумабу див. інструкцію для медичного застосування цього препарату.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.

Якщо, незважаючи на призначення Г-КСФ, має місце фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія або пов'язана з нейтропенією інфекція, дозу доцетакселу необхідно зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². Якщо після цього спостерігаються випадки ускладненої нейтропенії, дозу доцетакселу необхідно зменшити з 60 мг/м² до 45 мг/м². У разі тромбоцитопенії 4-го ступеня тяжкості дозу доцетакселу необхідно зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². Пацієнтам не слід призначати подальші цикли терапії доцетакселом до того часу, поки рівень нейтрофілів не відновиться до >1500 клітин/мм³, а кількість тромбоцитів не досягне рівня > 100000 клітин/мм³. Якщо симптоми токсичності зберігаються, лікування необхідно припинити.

Корекція рекомендованих доз у випадку токсичності у пацієнтів, які одержують доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (5-ФУ)

Токсичність	Коригування дози
Пронос 3-го ступеня тяжкості	I епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. II епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.
Пронос 4-го ступеня тяжкості	I епізод: зменшити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. II епізод: припинити лікування.
Стоматит/мукозит 3-го ступеня тяжкості	I епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. II епізод: припинити введення 5-ФУ у всіх подальших циклах. III епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.
Стоматит/мукозит 4-го ступеня тяжкості	I епізод: припинити введення тільки 5-ФУ в усіх подальших циклах. II епізод: знизити дозу доцетакселу на 20 %.

Для корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу див. відповідні інструкції для медичного застосування цих препаратів.

Пацієнтам, у яких спостерігалась ускладнена нейтропенія (включаючи пролонговану нейтропенію, фебрильну нейтропенію або інфекцію), було рекомендовано призначення Г-КСФ, щоб забезпечити профілактичне охоплення (наприклад з 6-го до 15-го днів) в усіх подальших циклах. Усім хворим, які отримують Доцемеду, необхідно регулярно (1 раз на 3-4 дні) робити розгорнутий аналіз крові. Наступна інфузія дозволена при відновленні кількості нейтрофілів до рівня 1500/мм³ або вище.

Пацієнти з ураженням печінки.

З огляду на фармакокінетичні дані щодо застосування доцетакселу в дозі 100 мг/м² як монотерапії пацієнтам, які демонструють підвищення рівнів трансаміназ (АЛТ та/або АСТ) більше ніж в 1,5 разу вище за верхню межу норми (ВМН) у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у 2,5 разу вище за ВМН, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м². Для пацієнтів з рівнем білірубину в сироватці більше ВМН та/або рівнями АЛТ та АСТ, які у 3,5 разу більше за ВМН, що супроводжується рівнем лужної фосфатази, яка в 6 разів більше ВМН, немає рекомендацій щодо зменшення дози, і доцетаксел можна призначати лише за наявності життєвих показань.

У комбінації із цисплатином і 5-фторурацилом для лікування аденокарциноми шлунка. З базового клінічного дослідження були виключені пацієнти з рівнями АЛТ та/або АСТ, які були у 1,5 разу вище за ВМН, що супроводжувалось підвищенням рівнів лужної фосфатази у 2,5 разу більше ВМН і рівнем білірубину більше ВМН; для таких пацієнтів немає рекомендацій щодо зменшення дози, і доцетаксел можна призначати лише за наявності суворих показань. Немає даних щодо лікування пацієнтів з ураженнями печінки доцетакселом у комбінації з іншими препаратами.

Пацієнти літнього віку.

З огляду на дані фармакокінетичних досліджень для пацієнтів літнього віку немає спеціальних інструкцій для застосування препарату. В комбінації з капецитабіном для лікування пацієнтів віком від 60 років рекомендоване зменшення початкової дози капецитабіну до 75 % (див. інструкцію для медичного застосування капецитабіну).

Приготування розчину для інфузій

Для приготування необхідної для пацієнта дози може потребуватися більше ніж один флакон з напівготовим розчином. З урахуванням необхідної пацієнту дози, вираженої у міліграмах, в асептичних умовах набирають у градуйований шприц через голку відповідний об'єм доцетакселу, використовуючи необхідну кількість флаконів. Наприклад, для одержання дози 140 мг доцетакселу потрібно 7 мл Доцемеди, концентрату для розчину для інфузій, 20 мг/мл.

Якщо необхідна доза доцетакселу нижче 192 мг, слід ввести необхідний об'єм Доцемеди, концентрату для розчину для інфузій, у ємність для інфузій або флакон, що містить 250 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду.

Якщо необхідна доза доцетакселу перевищує 200 мг, необхідно використовувати більший об'єм рідини для інфузії, щоб концентрація доцетакселу не була вищою за 0,74 мг/мл.

Перемішують вміст ємності чи флакона для інфузій коливальними рухами.

Готовий розчин Доцемеди необхідно вводити в асептичних умовах шляхом інфузії тривалістю 1 година при кімнатній температурі (нижче 25 °С) і нормальному освітленні приміщення.

Як і будь-які інші препарати для парентерального застосування, розчин Доцемеди необхідно оглядати перед введенням; за наявності осаду його введення не дозволяється, і такий розчин необхідно знищити.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно знищити відповідно до місцевих стандартних процедур.

Діти.

Досвід застосування препарату дітям обмежений, тому дітям його не застосовують.

Передозування.

Зареєстровано декілька повідомлень про передозування. Антидот, який можна було б застосувати при передозуванні доцетакселу, невідомий. У разі передозування пацієнта необхідно перевести у спеціалізоване відділення і ретельно контролювати ознаки життєдіяльності. У випадках передозування можна очікувати посилення побічних ефектів. Основні очікувані прояви передозування включають пригнічення кісткового мозку, периферичну невропатію і запалення слизових оболонок. Після виявлення

передозування пацієнтам необхідно якнайшвидше ввести Г-КСФ у терапевтичних дозах. Якщо є необхідність, проводять інші симптоматичні заходи.

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій визначається таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); рідкісні ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$); невідомо (неможливо оцінити на базі доступних даних).

У межах кожної групи за частотою побічні ефекти представлені в порядку зменшення тяжкості.

Більшість поширених побічних реакцій при введенні доцетакселу як монотерапії: нейтропенія (оборотна і некумулятивна, найнижчий рівень нейтрофілів досягався в середньому на 7-й день, середня тривалість тяжкої нейтропенії < 500 клітин/мм³ становила 7 днів), анемія, облісіння, нудота, блювання, стоматит, пронос і астения. Тяжкість побічних ефектів доцетакселу може підвищуватись при застосуванні доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Були зареєстровані побічні ефекти (всі ступені тяжкості) при призначенні комбінації доцетакселу і трастузумабу з частотою $\geq 10\ %$. У групі, яку лікували комбінацією доцетакселу з трастузумабом, порівняно з групою монотерапії доцетакселом, спостерігалось підвищення кількості випадків серйозних побічних ефектів та побічних ефектів 4-го ступеня.

Для комбінації з капецитабіном найчастіший небажаний ефект ($\geq 5\ %$) пов'язаний з лікуванням пацієнтів з раком молочної залози після неефективного лікування антрацикліном (див. інструкцію для медичного застосування капецитабіну).

Побічні реакції, які часто спостерігались при лікуванні доцетакселом.

З боку імунної системи.

Реакції гіперчутливості зазвичай виникали в перші декілька хвилин після початку інфузії доцетакселу і зазвичай були легкими або помірно вираженими. Більшість зареєстрованих симптомів являли собою припливи, шкірні висипання зі свербіжем або без, відчуття стиснення в грудях, біль у спині, задишку, гарячку або озноб. Тяжкі реакції характеризувались артеріальною гіпотензією та/або бронхоспазмом або генералізованим висипанням/еритемою.

З боку нервової системи.

Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності вимагав зниження дози. Нейросенсорні явища (від легких до помірних) проявлялися парестезією, дизестезією або болем, у тому числі пекучим. Нейромоторні ефекти головним чином проявлялися слабкістю.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Спостерігались оборотні шкірні реакції, які зазвичай були легкі чи помірні. Реакції проявлялися у вигляді висипання, включаючи обмежені висипи, переважно на шкірі ступень і кистей (включаючи тяжкий долонно-підшовний синдром та пальмарно-плантарну еритродизестезію), а також передпліч, обличчя і грудей, і часто супроводжувались свербіжем. Висипання зазвичай з'являлися протягом тижня після інфузії доцетакселу. Рідше повідомлялося про тяжкі реакції, такі як висипання із подальшою десквамацією шкіри, що іноді призводило до переривання або відміни терапії доцетакселом. Тяжкі зміни нігтьових пластинок характеризуються гіпо- або гіперпігментацією, а іноді болем і оніхолізісом.

Порушення загального характеру та реакції у місці введення препарату.

Реакції у місці введення інфузії, як правило, були легкими і проявлялись у вигляді гіперпігментації, запалення, почервоніння або сухості шкіри, флебітів або екстравазації чи набряку вен. Затримка рідини проявлялася у вигляді периферичних набряків і рідше у вигляді плеврального випоту, перикардіального випоту, асцити та збільшення маси тіла. Периферичний набряк звичайно починається з нижніх кінцівок і може стати генералізованим зі збільшенням маси тіла на 3 кг або більше. Затримка рідини носить кумулятивний характер.

Доцетаксел в дозі 100 мг/м², призначений як монотерапія

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції (включаючи сепсис та пневмонію); поширені – інфекція, що супроводжується нейтропенією.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, фебрильна нейтропенія; поширені – тромбоцитопенія; рідко – випадки кровотеч, що супроводжуються тромбоцитопенією 3-4-го ступеня тяжкості.

З боку імунної системи: дуже поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія, периферична моторна невропатія, дисгевзія.

Повідомлялося, що прояви нейротоксичності були оборотними. Побічні ефекти були спонтанно оборотні в межах 3 місяців.

З боку серцево-судинної системи: поширені – аритмія; артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; геморагічні ускладнення; рідкісні – серцева недостатність.

З боку дихальної системи: дуже поширені – задишка.

З боку травного тракту: дуже поширені – стоматит, пронос, нудота, блювання; поширені – запор, біль у животі, шлунково-кишкова кровотеча; рідкісні – езофагіт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння; шкірні реакції, зміни нігтьових пластинок; дуже рідкісні – один випадок необоротного облісіння. 73 % шкірних реакцій були оборотними в межах 21 дня.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міалгія; поширені – артралгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – затримка рідини, астенія, біль; поширені – реакція в місці введення інфузії; біль у грудях несерцевого походження.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – підвищення рівня білірубину крові; підвищення рівня лужної фосфатази крові.

Доцетаксел в дозі 75 мг/м², призначений як монотерапія

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія; поширені – фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія; поширені – периферична моторна невропатія.

З боку серцево-судинної системи: поширені – аритмія (нетяжка), артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, стоматит, блювання, пронос; поширені – запор.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, шкірні реакції; поширені – зміни нігтьових пластинок.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астенія, затримка рідини, біль.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – підвищення рівня білірубину крові.

Доцетаксел у дозі 75 мг/м², призначений у комбінації з доксорубіцином

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія; поширені – периферична моторна невропатія.

З боку серцево-судинної системи: поширені – серцева недостатність, аритмія; рідкісні – артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, стоматит, пронос, блювання, запор.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, зміни нігтьових пластинок, шкірні реакції.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астения, затримка рідини, біль; поширені – реакція в місці введення інфузії.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – підвищення рівня білірубіну крові, підвищення рівня лужної фосфатази крові; рідкісні – підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ.

Доцетаксел в дозі 75 мг/м², призначений в комбінації з цисплатином

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія; поширені – фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: дуже поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія, периферична моторна невропатія.

З боку серцево-судинної системи: поширені – аритмія, артеріальна гіпертензія; рідкісні – серцева недостатність.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, блювання, пронос, стоматит; поширені – запор.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, зміни нігтьових пластинок, шкірні реакції.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астения, затримка рідини, гарячка; поширені – реакція в місці введення інфузії, біль.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – підвищення рівня білірубіну крові, підвищення рівня АЛТ; рідкісні – підвищення рівня АСТ, підвищення рівня лужної фосфатази крові.

Доцетаксел у дозі 100 мг/м², призначений у комбінації з трастузумабом

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, фебрильна нейтропенія (включаючи нейтропенію, що супроводжується гарячкою та вимагає призначення антибіотиків) або нейтропенічний сепсис.

Частота гематологічної токсичності була підвищена у пацієнтів, які одержували доцетаксел у комбінації з трастузумабом, порівняно з пацієнтами, які одержували монотерапію доцетакселом (32 % нейтропенії 3/4-го ступеня тяжкості порівняно з 22 %, за критеріями загальної токсичності Національного інституту раку). Слід звернути увагу на те, що отримані дані, ймовірно, занижені, оскільки монотерапія доцетакселом у дозі 100 мг/м², як відомо, спричиняє нейтропенію у 97 % пацієнтів, причому у 74 % – 4-го ступеня тяжкості на базі найнижчих показників загального аналізу крові.

Кількість випадків фебрильної нейтропенії/нейтропенічного сепсису також була більшою у пацієнтів, яких лікували герцептином і доцетакселом (23 % проти 17 % пацієнтів, яким проводили монотерапію доцетакселом).

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

Психічні порушення: дуже поширені – безсоння.

З боку нервової системи: дуже поширені – парестезія, головний біль, дисгевзія, гіпестезія.

З боку органів зору: дуже поширені – посилення сльозотечі, кон'юнктивіт.

З боку серцево-судинної системи: поширені – серцева недостатність; дуже поширені – лімфоедема.

З боку дихальної системи: дуже поширені – носова кровотеча, фаринголарингеальний біль, назофарингіт, задишка, кашель, ринорея.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, пронос, блювання, запор, стоматит, диспепсія, біль у животі.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, еритема, висипання, зміни нігтьових пластинок.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міалгія, артралгія, біль у кінцівках, біль у кістках, біль у спині.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астенія, периферичний набряк, гіпертермія, втомлюваність, запалення слизових оболонок, біль, захворювання, подібні до грипу, біль у грудях, озноб; поширені – летаргія.

Інструментальні та лабораторні дослідження: дуже поширені – збільшення маси тіла.

Доцетаксел в дозі 75 мг/м², призначений у комбінації з капецитабіном

Інфекції та інвазії: поширені – кандидоз слизової оболонки порожнини рота.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія; поширені – тромбоцитопенія.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія, знижений апетит; поширені – зневоднення.

З боку нервової системи: дуже поширені – дисгевзія, парестезія; поширені – запаморочення, головний біль, периферична невропатія.

З боку органів зору: дуже поширені – посилення сльозотечі.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та медіастинальних органів: дуже поширені – фаринголарингеальний біль; поширені – задишка, кашель, носова кровотеча.

З боку травного тракту: дуже поширені – стоматит, пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія; поширені – біль у верхній частині живота; сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – долонно-підшовний синдром, облісіння, зміни нігтьових пластинок; поширені – дерматит, еритематозні висипання, порушення пігментації нігтьових пластинок, оніхолізіс.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міалгія, артралгія; поширені – біль у кінцівках, біль у спині.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астенія, гіпертермія, втомлюваність/слабкість, периферичний набряк; поширені – летаргія, біль.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – збільшення маси тіла, підвищення рівня білірубіну крові.

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

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія; поширені – тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія, дисгевзія; поширені – периферична моторна невропатія.

З боку органів зору: поширені – посилення сльозотечі.

З боку серцево-судинної системи: поширені – зниження функції лівого шлуночка серця.

З боку дихальної системи: поширені – носова кровотеча, задишка, кашель.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, пронос, стоматит/фарингіт, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, зміни нігтьових пластинок (нетяжкі); поширені – ексфолювативні висипання.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – артралгія, міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – втомлюваність, затримка рідини.

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

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекція, нейтропенічна інфекція.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: дуже поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – дисгевзія, периферична сенсорна невропатія; поширені – периферична моторна невропатія, неврологічні порушення в корі мозку, неврологічні порушення в мозочку; рідкісні – непритомність.

Зареєстровано повідомлення про подовження периферичної сенсорної невропатії з додатковою середньою тривалістю 55 місяців, що спостерігалось у 9 із 73 пацієнтів із проявами периферичної сенсорної невропатії у кінці хіміотерапії.

З боку органів зору: поширені – посилення сльозотечі, кон'юнктивіт.

З боку серцево-судинної системи: дуже поширені – вазодилатація; поширені – аритмія, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія; рідкісні – флебіт, лімфоедема.

З боку дихальної системи: поширені – кашель.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, стоматит, блювання, пронос, запор; поширені – біль у животі; рідкісні – коліт/ентерит/перфорація товстого кишечника.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, токсикодермія, зміни нігтьових пластинок.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міалгія, артралгія.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: дуже поширені – аменорея.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – астенія, гарячка, периферичний набряк.

Інструментальні та лабораторні дослідження: дуже поширені – збільшення або зменшення маси тіла.

Гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

Зареєстровано повідомлення про виникнення гострого лейкозу у пацієнтів, яким застосовували доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід. У жодного з пацієнтів не діагностовано мієлодиспластичного синдрому.

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

Інфекції та інвазії: дуже поширені – нейтропенічна інфекція; інфекція.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

Фебрильна нейтропенія і нейтропенічна інфекція спостерігалися незалежно від введення Г-КСФ.

З боку імунної системи: дуже поширені – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – периферична сенсорна невропатія; поширені – запаморочення, периферична моторна невропатія.

З боку органів зору: поширені – посилення сльозотечі.

З боку органів слуху і рівноваги: поширені – порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: поширені – аритмія.

З боку травного тракту: дуже поширені – пронос, нудота, стоматит, блювання; поширені – запор, шлунково-кишковий біль, езофагіт/дисфагія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння; поширені – висипання зі свербіжем, зміни нігтьових пластинок, ексфоціація шкіри.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – летаргія, гарячка, затримка рідини (тяжка, із загрозою для життя, 1 %).

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

Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекція, нейтропенічна інфекція.

Пухлини: доброякісні, злоякісні і невизначені (включаючи кісти і поліпи): поширені – біль, спричинений злоякісною пухлиною.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія; поширені – фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: поширені – гіперчутливість (нетяжка).

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – дисгевзія/паросмія; периферична сенсорна невропатія; поширені – запаморочення.

З боку органів зору: поширені – посилення сльозотечі; кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та рівноваги: поширені – порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: поширені – ішемія міокарда, венозні порушення; рідкісні – аритмія.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, стоматит, пронос, блювання; поширені – запор, езофагіт/дисфагія, біль у животі, диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння; поширені – висипання зі свербезом, сухість шкіри, ексфоціація шкіри.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – летаргія, гіпертермія, затримка рідини, набряк.

Інструментальні та лабораторні дослідження: поширені – підвищення маси тіла.

Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекція; поширені – нейтропенічна інфекція.

Пухлини доброякісні, злоякісні і невизначені (включаючи кісти і поліпи): поширені – біль, спричинений злоякісною пухлиною.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: рідкісні – гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: дуже поширені – анорексія.

З боку нервової системи: дуже поширені – дисгевзія/паросмія, периферична сенсорна невропатія; поширені – запаморочення, периферична моторна невропатія.

З боку органів зору: поширені – посилення сльозотечі; рідкісні – кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та рівноваги: дуже поширені – порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: поширені – аритмія; рідкісні – ішемія міокарда, венозні порушення.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, стоматит, блювання, пронос, езофагіт/дисфагія, запор; поширені – диспепсія, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже поширені – облісіння, висипання зі свербезом; поширені – сухість шкіри, десквамація.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: поширені – міалгія.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату: дуже поширені – летаргія, гіпертермія, затримка рідини, набряк.

Інструментальні та лабораторні дослідження: дуже поширені – зниження маси тіла; рідкісні – підвищення маси тіла.

Постмаркетинговий досвід

Пухлини доброякісні, злоякісні і невизначені (включаючи кісти і поліпи).

Дуже рідко спостерігались випадки гострої мієлоїдної лейкемії і синдрому мієлодисплазії, пов'язані з введенням доцетакселу, який призначали в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами та/або променевою терапією.

З боку крові та лімфатичної системи.

Зареєстровано повідомлення про пригнічення кісткового мозку та інші гематологічні побічні реакції.

Зареєстровано повідомлення про дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію (ДВС), яка часто супроводжувалась сепсисом або недостатністю багатьох органів.

З боку імунної системи.

Зареєстровані повідомлення про декілька випадків анафілактичного шоку, іноді летальних.

З боку нервової системи.

Окремі випадки судом або тимчасової втрати свідомості спостерігалися при введенні доцетакселу. Ці реакції іноді з'являються під час інфузії лікарського засобу.

З боку органів зору.

Спостерігалися дуже рідкісні випадки тимчасових розладів зору (спалахи, миготіння світла, скотома), які зазвичай відбувались під час інфузії лікарського засобу і були пов'язані з реакціями гіперчутливості. Реакції минали після припинення інфузії. Випадки сльозотечі з кон'юнктивітом або без, а також випадки обструкції носослізного каналу, що призводили до надмірної сльозотечі, спостерігались рідко. Повідомлялося про випадки кістоподібного набряку макули (КНМ) у хворих, які застосовували доцетаксел.

З боку органів слуху та рівноваги.

Зареєстровано окремі випадки ототоксичності, порушень слуху та/або втрати слуху.

З боку серця.

Спостерігалися поодинокі випадки інфаркту міокарда.

З боку судинної системи.

Про випадки венозної тромбоемболії повідомлялось рідко.

З боку дихальної системи.

Гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальна пневмонія та фіброз легенів спостерігались рідко. Окремі випадки радіаційних пневмонітів зареєстровано у пацієнтів, які одержували супутню променеви терапію.

З боку травного тракту.

Зареєстровано поодинокі випадки зневоднення внаслідок гастроінтестинальних побічних ефектів, гастроінтестинальна перфорація, ішемічний коліт, коліт та нейтропенічний ентероколіт. Спостерігалися поодинокі випадки непрохідності кишечника та завороту кишок.

З боку печінки та жовчних шляхів.

Дуже рідко спостерігалися випадки гепатиту, іноді летальні, передусім у пацієнтів із порушеннями з боку печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

У дуже рідкісних випадках під час лікування доцетакселом були зареєстровані шкірний червоний вовчак і бульозні висипання, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У деяких випадках розвиткові цих порушень, можливо, сприяли супутні обставини. Зміни, подібні до склеродермії шкіри, яким звичайно передувала периферична лімфоедема, спостерігались при призначенні доцетакселу.

З боку дихальної системи.

Рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальна пневмонія/пневмоніт, інтерстиціальна хвороба легень, фіброз легенів та дихальна недостатність, іноді з летальним наслідком. Окремі випадки радіаційних пневмонітів зареєстровано у пацієнтів, які одержували супутню променеви терапію.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Повідомлялося про ниркову недостатність та зниження ниркової функції.

Загальні порушення та порушення у місці введення препарату.

Про прояви, що нагадують післярадіаційні (*radiation recall phenomena*), повідомлялося рідко.

Затримка рідини не супроводжувалася епізодами гострої олігурії та артеріальної гіпотензії. У поодиноких випадках спостерігалися зневоднення і набряк легенів.

Порушення метаболізму.

Повідомлялося про гіпонатріємію, зазвичай асоційовану з дегідратацією, блюванням та пневмонією.

Термін придатності. 2 роки.

Кожен флакон призначений для одного використання. З мікробіологічної точки зору, лікарський засіб має бути використаний негайно після першого відкриття флакону. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач. Однак підтверджено, що хіміко-фізична і мікробіологічна стабільність лікарського препарату зберігається протягом 28 днів після першого відкриття флакону при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці.

Розведений розчин необхідно використати одразу після приготування. Якщо розведений розчин не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач. Однак підтверджено, що хіміко-фізична стабільність розведеного розчину (0,74 мг/мл) в рекомендованих розчинах для інфузій (50 мг/мл (5 %) розчин глюкози і 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для інфузій) зберігається протягом 8 годин при температурі 25 °С і протягом 3 днів при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Не заморожувати.

Несумісність.

Цей лікарський засіб заборонено вводити разом з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі «Особливості застосування».

Упаковка. По 1 мл, 4 мл, 7 мл, 8 мл у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кайзер Вільгельм штрассе 89, 20355, Гамбург, Німеччина.

Заявник.

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

Місцезнаходження.

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.