

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій

доцетаксел

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати використовувати цей лікарський засіб, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри.
- У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ознайомтеся з розділом 4.

Зміст цього листка-вкладиша:

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд
3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується

Назва цього препарату – Доцетаксел Аккорд. Його загальна назва – доцетаксел. Доцетаксел – це речовина, яку отримують з хвої тису.

Доцетаксел належить до групи протипухлинних препаратів, які називаються таксоїдами. Доцетаксел Аккорд був призначений вашим лікарем для лікування раку молочної залози, особливих форм раку легень (недрібноклітинний рак легень), раку передміхурової залози, раку шлунка або раку голови та шиї:

- Для лікування прогресуючого раку молочної залози доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з доксорубіцином, трастузумабом або капецитабіном.
- Для лікування раку молочної залози на ранніх стадіях з ураженням лімфатичних вузлів або без нього доцетаксел можна призначати в комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом.
- Для лікування раку легень доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з цисплатином.

Д. І. Паломська

Вез

- Для лікування раку передміхурової залози доцетаксел призначають у комбінації з преднізоном або преднізолоном.
- Для лікування метастатичного раку шлунка доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.
- Для лікування раку голови та шиї доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд

Вам не можна використовувати Доцетаксел Аккорд:

- якщо у вас алергія (підвищена чутливість) до доцетакселу або будь-яких інших інгредієнтів препарату Доцетаксел Аккорд (перелічені в розділі б);
- якщо кількість лейкоцитів у вас занадто низька;
- якщо у вас тяжке захворювання печінки.

Застереження та заходи безпеки

Перед кожним циклом лікування препаратом Доцетаксел Аккорд у вас будуть брати аналізи крові, щоб перевірити, чи достатньо у вас клітин крові та чи достатні функції печінки, щоб отримувати Доцетаксел Аккорд. У разі порушень у кількості лейкоцитів у вас можуть виникнути супутня лихоманка або інфекції.

Негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас спостерігаються біль або чутливість у животі, діарея, ректальна кровотеча, кров у калі або лихоманка. Ці симптоми можуть бути першими ознаками серйозної шлунково-кишкової токсичності, яка може призвести до летальних наслідків. Ваш лікар повинен негайно розпочати відповідне лікування.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас з'являється проблеми із зором. У разі проблем із зором, зокрема затуманенні зору, слід негайно перевірити очі та зір.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас виникла алергічна реакція на попередню терапію паклітакселом.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з серцем.

О. І. Павлова

Вей

Якщо у вас виникли гострі симптоми з боку легень або загострились проблеми з легенями (лихоманка, задишка або кашель), негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі. Ваш лікар може негайно припинити лікування.

Вас попросять пройти премедикацію, що полягає у прийомі пероральних кортикостероїдів, таких як дексаметазон, за один день до введення Доцетакселу Аккорд, та продовжувати приймати їх протягом одного або двох днів після доцетакселу, щоб звести до мінімуму певні небажані ефекти, які можуть виникнути після інфузії Доцетакселу Аккорд, зокрема алергічні реакції та затримку рідини (набряк кистей рук, стоп, ніг або збільшення маси тіла).

В процесі лікування вам можуть призначати інші лікарські засоби для підтримки кількості клітин крові.

Під час застосування доцетакселу повідомлялося про серйозні проблеми зі шкірою, такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП):

- Симптоми ССД/ТЕН можуть включати утворення пухирів, лущення або кровотечу на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки чи ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах.

- Симптоми ГГЕП можуть включати червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою.

Якщо у вас виникли серйозні шкірні реакції або будь-яка з перелічених вище реакцій, негайно зверніться до свого лікаря або медичного працівника.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з нирками або високий рівень сечової кислоти в крові, перш ніж почати прийом Доцетакселу Аккорд.

Доцетаксел Аккорд містить спирт. Обговоріть це питання зі своїм лікарем, якщо ви страждаєте на алкогольну залежність, епілепсію або порушення функції печінки. Ознайомтеся також з розділом «Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)» нижче.

Інші лікарські засоби та Доцетаксел Аккорд

Будь ласка, повідомте своєму лікарю або фармацевту з лікарні, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, включно з тими, що відпускаються без рецепта. Це пов'язано з тим, що Доцетаксел Аккорд або інші лікарські засоби в такому разі можуть діяти не так добре, як очікувалося, і у вас може бути більша ймовірність виникнення

Д. М. Голосова

Вей

побічних ефектів. Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Попросіть поради у свого лікаря перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби.

Доцетаксел Аккорд НЕ можна застосовувати, якщо ви вагітні, за винятком чітких вказівок лікаря.

Ви не повинні завагітніти під час лікування цим препаратом і повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час терапії, оскільки доцетаксел може бути шкідливим для майбутньої дитини. Якщо під час лікування настає вагітність, необхідно негайно повідомити про це своєму лікарю.

Ви не повинні годувати дитину груддю під час лікування доцетакселом.

Якщо ви – чоловік, який отримує лікування Доцетакселом Аккорд, вам не рекомендується ставати батьком дитини під час і протягом періоду до 6 місяців після лікування, а також слід звернутися за порадою щодо збереження сперми перед лікуванням, оскільки доцетаксел може впливати на чоловічу фертильність.

Керування автомобілем та користування механізмами

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

У вас можуть виникнути побічні ефекти від цього препарату, які здатні погіршити вашу здатність керувати автомобілем, працювати з інструментами або керувати механізмами (див. розділ 4 «Можливі побічні ефекти»). Якщо це сталося, не керуйте автомобілем та не користуйтеся будь-якими інструментами чи механізмами, перш ніж обговорите це зі своїм лікарем, медсестрою або фармацевтом з лікарні.

Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 395 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 1,58 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 40 мл пива або 17 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 3,16 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 80 мл пива або 33 мл вина.

Д. І. Толочевська



Препарат шкідливий для тих, хто страждає на алкоголізм.

Вміст алкоголю слід враховувати вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, дітям і пацієнтам з груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може впливати на центральну нервову систему (частина нервової системи, яка включає головний і спинний мозок).

3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд

Доцетаксел Аккорд має вводитися вам медичним працівником.

Рекомендована доза

Доза буде залежати від вашої ваги та загального стану. Ваш лікар обчислить вашу площу поверхні тіла в квадратних метрах (m^2) і визначить дозу, яку ви повинні отримувати.

Метод та шлях введення

Доцетаксел Аккорд буде введено шляхом інфузії в одну з ваших вен (внутрішньовенне застосування). Інфузія триватиме приблизно одну годину, протягом якої ви будете перебувати в лікарні.

Частота введення

Зазвичай інфузію слід отримувати раз на 3 тижні.

Ваш лікар може змінити дозу та частоту дозування залежно від результатів аналізів крові, загального стану та реакції на Доцетаксел Аккорд. Зокрема, повідомте свого лікаря у разі появи діареї, виразок у роті, відчуття оніміння або поколювання, лихоманки, та надавайте лікарю усі результати аналізів крові. Така інформація дозволить вашому лікарю вирішити, чи потрібне зниження дози. Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта з лікарні.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в усіх.

Ваш лікар обговорить це з вами та пояснить потенційні ризики і переваги вашого лікування.

І. П. Коломєвська

Вей

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося під час застосування доцетакселу, є: зниження кількості еритроцитів або лейкоцитів, алопеція, нудота, блювання, виразки у роті, діарея та втома.

Тяжкість побічних явищ, пов'язаних із застосуванням доцетакселу, може збільшуватися у разі застосування доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Під час інфузії в лікарні можуть виникнути такі алергічні реакції (що можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- почервоніння, шкірні реакції, свербіж
- стиснення в грудях; утруднення дихання
- лихоманка або озноб
- біль у спині
- низький артеріальний тиск.

Можуть виникати і тяжчі реакції.

Якщо у вас була алергічна реакція на паклітаксел, у вас також може виникнути алергічна реакція на доцетаксел, яка може бути більш тяжкою.

Під час лікування персонал лікарні уважно стежитиме за вашим станом. Негайно повідомте їм, якщо ви помітили будь-який з цих ефектів.

Між інфузіями доцетакселу можуть виникати перелічені нижче реакції, причому їхня частота може змінюватися залежно від комбінації лікарських засобів, які приймає пацієнт:

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- інфекції, зниження кількості червоних (анемія) або білих кров'яних тілець (які важливі для боротьби з інфекцією) і тромбоцитів
- гарячка: якщо вона з'явиться, ви повинні негайно повідомити лікаря
- алергічні реакції, як описано вище
- втрата апетиту (анорексія)
- безсоння
- відчуття оніміння або поколювання чи болю в суглобах або м'язах
- головний біль
- зміна відчуття смаку
- запалення ока або підвищена сльозотеча
- набряк, викликаний неналежним лімфодренажем
- задишка
- носовий дренаж; запалення горла і носа; кашель

Д. І. Толочковська

Вей

- кровотеча з носа
- виразки в роті
- розлади шлунка, включно з нудотою, блюванням та діареєю, закрепом
- біль у животі
- розлад травлення
- випадіння волосся: у більшості випадків нормальний ріст волосся має повернутися. У деяких випадках (частота невідома) спостерігалось необоротне випадіння волосся
- почервоніння та набряк долонь або підошов, що може призвести до лущення шкіри (також може виникнути на руках, обличчі або тілі)
- зміна кольору нігтів, які можуть відшаровуватися
- біль у м'язах; біль у спині або кістках
- зміна або відсутність місячних
- набряки рук, стоп, ніг
- втома або грипоподібні симптоми
- збільшення або втрата ваги
- інфекції верхніх дихальних шляхів.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб):

- кандидоз ротової порожнини
- зневоднення
- запаморочення
- порушення слуху
- зниження артеріального тиску; нерегулярне або прискорене серцебиття
- серцева недостатність
- езофагіт
- сухість у роті
- утруднення або болісне ковтання
- крововилив
- підвищення рівня печінкових ферментів (тому необхідно регулярно здавати аналізи крові)
- підвищення рівня цукру в крові (цукровий діабет)
- зниження вмісту калію, кальцію та/або фосфату в крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб):

- непритомність
- шкірні реакції, флебіт (запалення вен) або набряк у місці введення
- тромби

Dr. J. Polonsky

Beu

- гостра мієлоїдна лейкемія та мієлодиспластичний синдром (види раку крові) можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.

Рідкісні (можуть вражати до 1 з 1000 осіб):

- запалення товстої кишки, тонкої кишки, яке може призвести до летальних наслідків (частота невідома); перфорація кишки.

Частота невідома (її неможливо оцінити за наявними даними):

- інтерстиціальна хвороба легень (запалення легень, що спричиняє кашель та утруднення дихання. Запалення легень також може розвинутися при застосуванні терапії доцетакселом разом із променевою терапією)
- пневмонія (інфекція легень)
- легеневий фіброз (рубцювання та ущільнення легень із задишкою)
- нечіткість зору через набряк сітківки в оці (кістовидний макулярний набряк)
- зниження вмісту натрію та/або магнію в крові (порушення електролітного балансу).
- шлуночкова аритмія або шлуночкова тахікардія (проявляється у вигляді нерегулярного та/або прискороного серцебиття, сильної задишки, запаморочення та/або непритомності). Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними. Якщо таке відбувається, ви повинні негайно повідомити лікаря
- реакції у місці ін'єкції на місці попередньої реакції.
- неходжкінська лімфома (рак, що вражає імунну систему) та інші види раку можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.
- синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) (пухирі, лущення або кровотеча на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки або ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах
- Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою
- Синдром лізису пухлини – це серйозний стан, що виявляється за змінами даних аналізів крові, такими як підвищення рівня сечової кислоти, калію, фосфору та зниження рівня кальцію; він спричиняє такі симптоми, як судоми, ниркова недостатність (зменшення кількості сечі або потемніння сечі) та порушення серцевого ритму. Якщо це сталося, ви повинні негайно повідомити лікаря.
- Міозит (запалення м'язів – гарячі, червоні та набряклі – що викликає біль і слабкість м'язів)

Повідомлення про побічні ефекти

Dr J. Stojanovic

Dr J. Stojanovic

У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, (див. контактні дані дані). Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

Відділ моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301, Факс: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та етикетці флакона після напису EXP. Термін придатності стосується останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Використовуйте флакон відразу після його розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах.

Використовуйте препарат відразу після того, як додасте його в інфузійний пакет. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач, і зазвичай цей термін не повинен перевищувати 6 годин при температурі нижче 25°C, включно з одноденною інфузією.

Була продемонстрована фізична та хімічна стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, в пакетах без вмісту ПВХ впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

Dr J. Jerozolimski



Приготуйте розчин для інфузій, як рекомендовано. Не додавайте розчин для інфузій до інфузійного набору, що розрахований більше ніж на 6 годин, за умови зберігання при температурі 25°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений, тому з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

Не зливайте цей лікарський засіб у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарський засіб, який ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад Доцетакселу Аккорд

– Діюча речовина – доцетаксел. Кожен мл концентрату для приготування розчину для інфузій містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 1 мл містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 4 мл містить 80 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 8 мл містить 160 мг доцетакселу.

- Іншими інгредієнтами є полісорбат 80, етанол безводний (див. розділ 2) та кислота лимонна безводна.

Зовнішній вигляд препарату Доцетаксел Аккорд та вміст упаковки

Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій, є прозорим розчином від блідо-жовтого до коричнево-жовтого кольору.

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і помаранчевим відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 10 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Розмір упаковки:

Кожна коробка містить один флакон з 1 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 4 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 8 мл концентрату.

Д. І. Половська



Власник реєстраційного посвідчення та виробник**Власник реєстраційного посвідчення**

Аккорд Хелскеа С.Л.У. / Accord Healthcare S.L.U.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфіці Ест 6-й поверх, 08039 Барселона, Іспанія /

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Spain

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. / Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Цей листок-вкладиш було переглянуто: 10/2020

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

(BBBB2047)

41008601

Д.І.Толоматик



Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників:

ІНСТРУКЦІЯ З ПІДГОТОВКИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДОЦЕТАКСЕЛ АККОРД, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Перед приготуванням розчину для інфузій Доцетаксел Аккорд важливо прочитати весь зміст цієї інструкції.

Рекомендації щодо безпечного поводження

Доцетаксел є протипухлинним засобом, і слід дотримуватись обережності під час роботи з ним та приготування його розчинів, як і з іншими потенційно токсичними сполуками. Рекомендується використовувати рукавички.

Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на шкіру, негайно та ретельно промийте її водою з милом. Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на слизові оболонки, негайно та ретельно промийте їх водою.

Підготовка до внутрішньовенного введення

Приготування розчину для інфузії

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/1 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 80 мг/4 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 160 мг/8 мл, містить лише 1 флакон).

Доцетаксел Аккорд концентрат для розчину для інфузій НЕ потребує попереднього розведення розчинником і готовий до додавання до інфузійного розчину.

- Кожен флакон призначений для одноразового застосування і повинен бути використаний негайно після розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач. Для введення необхідної дози пацієнту може знадобитися більше одного флакона концентрату для розчину для інфузій. Наприклад, для введення дози 140 мг доцетакселу може знадобитися 7 мл доцетакселу, концентрату для розчину для інфузій.
- Асептично наберіть необхідну кількість концентрату для розчину для інфузій, за допомогою калібрувального шприца з голкою 21G.

Д/Л. Положенська



У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд 20 мг/мл концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл.

- Необхідну кількість препарату слід за один раз (одним рухом поршня) ввести в пакет для інфузій місткістю 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або розчин натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9 %). Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 190 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.
- Перемішайте вміст інфузійного пакету вручну, похитуючи його.
- З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах, і лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо він не використовується негайно, за терміни та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

Після додавання, як рекомендовано, в інфузійний пакет, розчин доцетакселу для інфузій, за умови зберігання при температурі нижче 25°C, залишається стабільним протягом 6 годин. Його слід використати впродовж 6 годин (включно з одногодинною внутрішньовенною інфузією).

Крім того, було продемонстровано фізичну та хімічну стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, у пакетах не з ПВХ, впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений і, отже, з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

- Як і для всіх засобів для парентерального введення, перед застосуванням інфузійний розчин слід візуально перевірити, а розчини, що містять осад, слід утилізувати.

Утилізація

Усі матеріали, які були використані для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур. Не зливайте лікарські засоби у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

(BBVV2047)

41008601

На друкований листок-вкладки лікарського засобу також нанесені технічні позначки, логотип, фармкод.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною




Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
 Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
 Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій

доцетаксел

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати використовувати цей лікарський засіб, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри.
- У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ознайомтеся з розділом 4.

Зміст цього листка-вкладиша:

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд
3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується

Назва цього препарату – Доцетаксел Аккорд. Його загальна назва – доцетаксел. Доцетаксел – це речовина, яку отримують з хвої тису.

Доцетаксел належить до групи протипухлинних препаратів, які називаються таксоїдами. Доцетаксел Аккорд був призначений вашим лікарем для лікування раку молочної залози, особливих форм раку легень (недрібноклітинний рак легень), раку передміхурової залози, раку шлунка або раку голови та шиї:

- Для лікування прогресуючого раку молочної залози доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з доксорубіцином, трастузумабом або капецитабіном.
- Для лікування раку молочної залози на ранніх стадіях з ураженням лімфатичних вузлів або без нього доцетаксел можна призначати в комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом.
- Для лікування раку легень доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з цисплатином.

Dr. I. Polozhavska



- Для лікування раку передміхурової залози доцетаксел призначають у комбінації з преднізоном або преднізолоном.
- Для лікування метастатичного раку шлунка доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.
- Для лікування раку голови та шиї доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд

Вам не можна використовувати Доцетаксел Аккорд:

- якщо у вас алергія (підвищена чутливість) до доцетакселу або будь-яких інших інгредієнтів препарату Доцетаксел Аккорд (перелічені в розділі б);
- якщо кількість лейкоцитів у вас занадто низька;
- якщо у вас тяжке захворювання печінки.

Застереження та заходи безпеки

Перед кожним циклом лікування препаратом Доцетаксел Аккорд у вас будуть брати аналізи крові, щоб перевірити, чи достатньо у вас клітин крові та чи достатні функції печінки, щоб отримувати Доцетаксел Аккорд. У разі порушень у кількості лейкоцитів у вас можуть виникнути супутня лихоманка або інфекції.

Негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас спостерігаються біль або чутливість у животі, діарея, ректальна кровотеча, кров у калі або лихоманка. Ці симптоми можуть бути першими ознаками серйозної шлунково-кишкової токсичності, яка може призвести до летальних наслідків. Ваш лікар повинен негайно розпочати відповідне лікування.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас з'являться проблеми із зором. У разі проблем із зором, зокрема затуманенні зору, слід негайно перевірити очі та зір.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас виникла алергічна реакція на попередню терапію паклітакселом.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з серцем.

О. І. Колодєвська



Якщо у вас виникли гострі симптоми з боку легень або загострилися проблеми з легенями (лихоманка, задишка або кашель), негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі. Ваш лікар може негайно припинити лікування.

Вас попросять пройти премедикацію, що полягає у прийомі пероральних кортикостероїдів, таких як дексаметазон, за один день до введення Доцетакселу Аккорд, та продовжувати приймати їх протягом одного або двох днів після доцетакселу, щоб звести до мінімуму певні небажані ефекти, які можуть виникнути після інфузії Доцетакселу Аккорд, зокрема алергічні реакції та затримку рідини (набряк кистей рук, стоп, ніг або збільшення маси тіла).

В процесі лікування вам можуть призначати інші лікарські засоби для підтримки кількості клітин крові.

Під час застосування доцетакселу повідомлялося про серйозні проблеми зі шкірою, такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП):

- Симптоми ССД/ТЕН можуть включати утворення пухирів, лущення або кровотечу на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки чи ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах.

- Симптоми ГГЕП можуть включати червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою.

Якщо у вас виникли серйозні шкірні реакції або будь-яка з перелічених вище реакцій, негайно зверніться до свого лікаря або медичного працівника.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з нирками або високий рівень сечової кислоти в крові, перш ніж почати прийом Доцетакселу Аккорд.

Доцетаксел Аккорд містить спирт. Обговоріть це питання зі своїм лікарем, якщо ви страждаєте на алкогольну залежність, епілепсію або порушення функції печінки. Ознайомтеся також з розділом «Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)» нижче.

Інші лікарські засоби та Доцетаксел Аккорд

Будь ласка, повідомте своєму лікарю або фармацевту з лікарні, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, включно з тими, що відпускаються без рецепта. Це пов'язано з тим, що Доцетаксел Аккорд або інші лікарські засоби в такому разі можуть діяти не так добре, як очікувалося, і у вас може бути більша ймовірність виникнення

Д. І. Голованова

Вез

побічних ефектів. Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Попросіть поради у свого лікаря перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби.

Доцетаксел Аккорд НЕ можна застосовувати, якщо ви вагітні, за винятком чітких вказівок лікаря.

Ви не повинні завагітніти під час лікування цим препаратом і повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час терапії, оскільки доцетаксел може бути шкідливим для майбутньої дитини. Якщо під час лікування настає вагітність, необхідно негайно повідомити про це своєму лікарю.

Ви не повинні годувати дитину груддю під час лікування доцетакселом.

Якщо ви – чоловік, який отримує лікування Доцетакселом Аккорд, вам не рекомендується ставати батьком дитини під час і протягом періоду до 6 місяців після лікування, а також слід звернутися за порадою щодо збереження сперми перед лікуванням, оскільки доцетаксел може впливати на чоловічу фертильність.

Керування автомобілем та користування механізмами

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

У вас можуть виникнути побічні ефекти від цього препарату, які здатні погіршити вашу здатність керувати автомобілем, працювати з інструментами або керувати механізмами (див. розділ 4 «Можливі побічні ефекти»). Якщо це сталося, не керуйте автомобілем та не користуйтеся будь-якими інструментами чи механізмами, перш ніж обговорите це зі своїм лікарем, медсестрою або фармацевтом з лікарні.

Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 395 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 1,58 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 40 мл пива або 17 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 3,16 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 80 мл пива або 33 мл вина.

Dr. I. Polozhynska

Dr. J.

Препарат шкідливий для тих, хто страждає на алкоголізм.

Вміст алкоголю слід враховувати вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, дітям і пацієнтам з груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може впливати на центральну нервову систему (частина нервової системи, яка включає головний і спинний мозок).

3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд

Доцетаксел Аккорд має вводитися вам медичним працівником.

Рекомендована доза

Доза буде залежати від вашої ваги та загального стану. Ваш лікар обчислить вашу площу поверхні тіла в квадратних метрах (m^2) і визначить дозу, яку ви повинні отримувати.

Метод та шлях введення

Доцетаксел Аккорд буде введено шляхом інфузії в одну з ваших вен (внутрішньовенне застосування). Інфузія триватиме приблизно одну годину, протягом якої ви будете перебувати в лікарні.

Частота введення

Зазвичай інфузію слід отримувати раз на 3 тижні.

Ваш лікар може змінити дозу та частоту дозування залежно від результатів аналізів крові, загального стану та реакції на Доцетаксел Аккорд. Зокрема, повідомте свого лікаря у разі появи діареї, виразок у роті, відчуття оніміння або поколювання, лихоманки, та надавайте лікарю усі результати аналізів крові. Така інформація дозволить вашому лікарю вирішити, чи потрібне зниження дози. Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта з лікарні.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в усіх.

Ваш лікар обговорить це з вами та пояснить потенційні ризики і переваги вашого лікування.

Dr. I. Polozhevska



Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося під час застосування доцетакселу, є: зниження кількості еритроцитів або лейкоцитів, алопеція, нудота, блювання, виразки у роті, діарея та втома.

Тяжкість побічних явищ, пов'язаних із застосуванням доцетакселу, може збільшуватися у разі застосування доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Під час інфузії в лікарні можуть виникнути такі алергічні реакції (що можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- почервоніння, шкірні реакції, свербіж
- стиснення в грудях; утруднення дихання
- лихоманка або озноб
- біль у спині
- низький артеріальний тиск.

Можуть виникати і тяжчі реакції.

Якщо у вас була алергічна реакція на паклітаксел, у вас також може виникнути алергічна реакція на доцетаксел, яка може бути більш тяжкою.

Під час лікування персонал лікарні уважно стежитиме за вашим станом. Негайно повідомте їм, якщо ви помітили будь-який з цих ефектів.

Між інфузіями доцетакселу можуть виникати перелічені нижче реакції, причому їхня частота може змінюватися залежно від комбінації лікарських засобів, які приймає пацієнт:

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- інфекції, зниження кількості червоних (анемія) або білих кров'яних тілець (які важливі для боротьби з інфекцією) і тромбоцитів
- гарячка: якщо вона з'явиться, ви повинні негайно повідомити лікаря
- алергічні реакції, як описано вище
- втрата апетиту (анорексія)
- безсоння
- відчуття оніміння або поколювання чи болю в суглобах або м'язах
- головний біль
- зміна відчуття смаку
- запалення ока або підвищена сльозотеча
- набряк, викликаний неналежним лімфодренажем
- задишка
- носовий дренаж; запалення горла і носа; кашель

Д. Н. Коломецька



- кровотеча з носа
- виразки в роті
- розлади шлунка, включно з нудотою, блюванням та діареєю, закрепом
- біль у животі
- розлад травлення
- випадіння волосся: у більшості випадків нормальний ріст волосся має повернутися. У деяких випадках (частота невідома) спостерігалось необоротне випадіння волосся
- почервоніння та набряк долонь або підошов, що може призвести до лущення шкіри (також може виникнути на руках, обличчі або тілі)
- зміна кольору нігтів, які можуть відшаровуватися
- біль у м'язах; біль у спині або кістках
- зміна або відсутність місячних
- набряки рук, стоп, ніг
- втома або грипоподібні симптоми
- збільшення або втрата ваги
- інфекції верхніх дихальних шляхів.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб):

- кандидоз ротової порожнини
- зневоднення
- запаморочення
- порушення слуху
- зниження артеріального тиску; нерегулярне або прискорене серцебиття
- серцева недостатність
- езофагіт
- сухість у роті
- утруднення або болісне ковтання
- крововилив
- підвищення рівня печінкових ферментів (тому необхідно регулярно здавати аналізи крові)
- підвищення рівня цукру в крові (цукровий діабет)
- зниження вмісту калію, кальцію та/або фосфату в крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб):

- непритомність
- шкірні реакції, флебіт (запалення вен) або набряк у місці введення
- тромби

Д. І. Головатенко



- гостра мієлоїдна лейкемія та мієлодиспластичний синдром (види раку крові) можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.

Рідкісні (можуть вражати до 1 з 1000 осіб):

- запалення товстої кишки, тонкої кишки, яке може призвести до летальних наслідків (частота невідома); перфорація кишки.

Частота невідома (її неможливо оцінити за наявними даними):

- інтерстиціальна хвороба легень (запалення легень, що спричиняє кашель та утруднення дихання. Запалення легень також може розвинутися при застосуванні терапії доцетакселом разом із променевою терапією)
- пневмонія (інфекція легень)
- легеневий фіброз (рубцювання та ущільнення легень із задишкою)
- нечіткість зору через набряк сітківки в оці (кістовидний макулярний набряк)
- зниження вмісту натрію та/або магнію в крові (порушення електролітного балансу).
- шлуночкова аритмія або шлуночкова тахікардія (проявляється у вигляді нерегулярного та/або прискороеного серцебиття, сильної задишки, запаморочення та/або непритомності). Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними. Якщо таке відбувається, ви повинні негайно повідомити лікаря
- реакції у місці ін'єкції на місці попередньої реакції.
- неходжкінська лімфома (рак, що вражає імунну систему) та інші види раку можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.
- синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) (пухирі, лущення або кровотеча на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки або ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах
- Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою
- Синдром лізису пухлини – це серйозний стан, що виявляється за змінами даних аналізів крові, такими як підвищення рівня сечової кислоти, калію, фосфору та зниження рівня кальцію; він спричиняє такі симптоми, як судоми, ниркова недостатність (зменшення кількості сечі або потемніння сечі) та порушення серцевого ритму. Якщо це сталося, ви повинні негайно повідомити лікаря.
- Міозит (запалення м'язів – гарячі, червоні та набряклі – що викликає біль і слабкість м'язів)

Повідомлення про побічні ефекти

Dr. J. Stojanovic

Dr. J. Stojanovic

У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, (див. контактні дані дані). Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

Відділ моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімске, 181С

02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301, Факс: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та етикетці флакона після напису EXP. Термін придатності стосується останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Використовуйте флакон відразу після його розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах.

Використовуйте препарат відразу після того, як додасте його в інфузійний пакет. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач, і зазвичай цей термін не повинен перевищувати 6 годин при температурі нижче 25°C, включно з одноденною інфузією.

Була продемонстрована фізична та хімічна стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, в пакетах без вмісту ПВХ впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

D. S. Galovska

Bez

Приготуйте розчин для інфузій, як рекомендовано. Не додавайте розчин для інфузій до інфузійного набору, що розрахований більше ніж на 6 годин, за умови зберігання при температурі 25°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений, тому з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

Не зливайте цей лікарський засіб у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарський засіб, який ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад Доцетакселу Аккорд

– Діюча речовина – доцетаксел. Кожен мл концентрату для приготування розчину для інфузій містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 1 мл містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 4 мл містить 80 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 8 мл містить 160 мг доцетакселу.

- Іншими інгредієнтами є полісорбат 80, етанол безводний (див. розділ 2) та кислота лимонна безводна.

Зовнішній вигляд препарату Доцетаксел Аккорд та вміст упаковки

Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій, є прозорим розчином від блідо-жовтого до коричнево-жовтого кольору.

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і помаранчевим відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 10 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Розмір упаковки:

Кожна коробка містить один флакон з 1 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 4 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 8 мл концентрату.

Д. П. Толоческіна

Вей

Власник реєстраційного посвідчення та виробник**Власник реєстраційного посвідчення**

Аккорд Хелскеа С.Л.У. / Accord Healthcare S.L.U.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфіці Ест 6-й поверх, 08039 Барселона, Іспанія /

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona, Spain

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. / Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Цей листок-вкладиш було переглянуто: 10/2020

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Д. І. Положенська



Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників:

ІНСТРУКЦІЯ З ПІДГОТОВКИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДОЦЕТАКСЕЛ АККОРД, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Перед приготуванням розчину для інфузій Доцетаксел Аккорд важливо прочитати весь зміст цієї інструкції.

Рекомендації щодо безпечного поводження

Доцетаксел є протипухлинним засобом, і слід дотримуватись обережності під час роботи з ним та приготування його розчинів, як і з іншими потенційно токсичними сполуками. Рекомендується використовувати рукавички.

Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на шкіру, негайно та ретельно промийте її водою з милом. Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на слизові оболонки, негайно та ретельно промийте їх водою.

Підготовка до внутрішньовенного введення

Приготування розчину для інфузії

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/1 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 80 мг/4 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 160 мг/8 мл, містить лише 1 флакон).

Доцетаксел Аккорд концентрат для розчину для інфузій НЕ потребує попереднього розведення розчинником і готовий до додавання до інфузійного розчину.

- Кожен флакон призначений для одноразового застосування і повинен бути використаний негайно після розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач. Для введення необхідної дози пацієнту може знадобитися більше одного флакона концентрату для розчину для інфузій. Наприклад, для введення дози 140 мг доцетакселу може знадобитися 7 мл доцетакселу, концентрату для розчину для інфузій.
- Асептично наберіть необхідну кількість концентрату для розчину для інфузій, за допомогою калібрувального шприца з голкою 21G.

Д. І. Юліановська



У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд 20 мг/мл концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл.

- Необхідну кількість препарату слід за один раз (одним рухом поршня) ввести в пакет для інфузій місткістю 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або розчин натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9 %). Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 190 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.
- Перемішайте вміст інфузійного пакету вручну, похитуючи його.
- З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах, і лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо він не використовується негайно, за терміни та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

Після додавання, як рекомендовано, в інфузійний пакет, розчин доцетакселу для інфузій, за умови зберігання при температурі нижче 25°C, залишається стабільним протягом 6 годин. Його слід використати впродовж 6 годин (включно з одногодинною внутрішньовенною інфузією).

Крім того, було продемонстровано фізичну та хімічну стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, у пакетах не з ПВХ, впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений і, отже, з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

- Як і для всіх засобів для парентерального введення, перед застосуванням інфузійний розчин слід візуально перевірити, а розчини, що містять осад, слід утилізувати.

Утилізація

Усі матеріали, які були використані для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур. Не зливайте лікарські засоби у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

(6005066) Дата: 23/10/2020

На друкований листок-вкладши лікарського засобу також нанесені технічні позначки, логотип, фармкод.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною




Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

**Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій**

доцетаксел

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати використовувати цей лікарський засіб, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри.
- У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ознайомтеся з розділом 4.

Зміст цього листка-вкладиша:

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд
3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Доцетаксел Аккорд і для чого він використовується

Назва цього препарату – Доцетаксел Аккорд. Його загальна назва – доцетаксел. Доцетаксел – це речовина, яку отримують з хвої тису.

Доцетаксел належить до групи протипухлинних препаратів, які називаються таксоїдами. Доцетаксел Аккорд був призначений вашим лікарем для лікування раку молочної залози, особливих форм раку легень (недрібноклітинний рак легень), раку передміхурової залози, раку шлунка або раку голови та ший:

- Для лікування прогресуючого раку молочної залози доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з доксорубіцином, трастузумабом або капецитабіном.
- Для лікування раку молочної залози на ранніх стадіях з ураженням лімфатичних вузлів або без нього доцетаксел можна призначати в комбінації з доксорубіцином і циклофосамідом.
- Для лікування раку легень доцетаксел можна призначати окремо або в комбінації з цисплатином.

І.Т.Толодженська

Вез

- Для лікування раку передміхурової залози доцетаксел призначають у комбінації з преднізоном або преднізолоном.
- Для лікування метастатичного раку шлунка доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.
- Для лікування раку голови та шиї доцетаксел призначають у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом.

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Доцетаксел Аккорд

Вам не можна використовувати Доцетаксел Аккорд:

- якщо у вас алергія (підвищена чутливість) до доцетакселу або будь-яких інших інгредієнтів препарату Доцетаксел Аккорд (перелічені в розділі б);
- якщо кількість лейкоцитів у вас занадто низька;
- якщо у вас тяжке захворювання печінки.

Застереження та заходи безпеки

Перед кожним циклом лікування препаратом Доцетаксел Аккорд у вас будуть брати аналізи крові, щоб перевірити, чи достатньо у вас клітин крові та чи достатні функції печінки, щоб отримувати Доцетаксел Аккорд. У разі порушень у кількості лейкоцитів у вас можуть виникнути супутня лихоманка або інфекції.

Негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас спостерігаються біль або чутливість у животі, діарея, ректальна кровотеча, кров у калі або лихоманка. Ці симптоми можуть бути першими ознаками серйозної шлунково-кишкової токсичності, яка може призвести до летальних наслідків. Ваш лікар повинен негайно розпочати відповідне лікування.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас з'являться проблеми із зором. У разі проблем із зором, зокрема затуманенні зору, слід негайно перевірити очі та зір.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас виникла алергічна реакція на попередню терапію паклітакселом.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з серцем.

А.І.Голованська

Вез

Якщо у вас виникли гострі симптоми з боку легень або загострилися проблеми з легенями (лихоманка, задишка або кашель), негайно повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі. Ваш лікар може негайно припинити лікування.

Вас попросять пройти премедикацію, що полягає у прийомі пероральних кортикостероїдів, таких як дексаметазон, за один день до введення Доцетакселу Аккорд, та продовжувати приймати їх протягом одного або двох днів після доцетакселу, щоб звести до мінімуму певні небажані ефекти, які можуть виникнути після інфузії Доцетакселу Аккорд, зокрема алергічні реакції та затримку рідини (набряк кистей рук, стоп, ніг або збільшення маси тіла).

В процесі лікування вам можуть призначати інші лікарські засоби для підтримки кількості клітин крові.

Під час застосування доцетакселу повідомлялося про серйозні проблеми зі шкірою, такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП):

- Симптоми ССД/ТЕН можуть включати утворення пухирів, лущення або кровотечу на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки чи ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах.

- Симптоми ГГЕП можуть включати червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою.

Якщо у вас виникли серйозні шкірні реакції або будь-яка з перелічених вище реакцій, негайно зверніться до свого лікаря або медичного працівника.

Повідомте своєму лікарю, фармацевту з лікарні або медсестрі, якщо у вас є проблеми з нирками або високий рівень сечової кислоти в крові, перш ніж почати прийом Доцетакселу Аккорд.

Доцетаксел Аккорд містить спирт. Обговоріть це питання зі своїм лікарем, якщо ви страждаєте на алкогольну залежність, епілепсію або порушення функції печінки. Ознайомтеся також з розділом «Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)» нижче.

Інші лікарські засоби та Доцетаксел Аккорд

Будь ласка, повідомте своєму лікарю або фармацевту з лікарні, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, включно з тими, що відпускаються без рецепта. Це пов'язано з тим, що Доцетаксел Аккорд або інші лікарські засоби в такому разі можуть діяти не так добре, як очікувалося, і у вас може бути більша ймовірність виникнення

Р.Т.Толомеченко

Вез

побічних ефектів. Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може змінити дію інших препаратів.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Попросіть поради у свого лікаря перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби.

Доцетаксел Аккорд НЕ можна застосовувати, якщо ви вагітні, за винятком чітких вказівок лікаря.

Ви не повинні завагітніти під час лікування цим препаратом і повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час терапії, оскільки доцетаксел може бути шкідливим для майбутньої дитини. Якщо під час лікування настає вагітність, необхідно негайно повідомити про це своєму лікарю.

Ви не повинні годувати дитину груддю під час лікування доцетакселом.

Якщо ви – чоловік, який отримує лікування Доцетакселом Аккорд, вам не рекомендується ставати батьком дитини під час і протягом періоду до 6 місяців після лікування, а також слід звернутися за порадою щодо збереження сперми перед лікуванням, оскільки доцетаксел може впливати на чоловічу фертильність.

Керування автомобілем та користування механізмами

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

У вас можуть виникнути побічні ефекти від цього препарату, які здатні погіршити вашу здатність керувати автомобілем, працювати з інструментами або керувати механізмами (див. розділ 4 «Можливі побічні ефекти»). Якщо це сталося, не керуйте автомобілем та не користуйтеся будь-якими інструментами чи механізмами, перш ніж обговорите це зі своїм лікарем, медсестрою або фармацевтом з лікарні.

Доцетаксел Аккорд містить етанол (спирт)

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 395 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 1,58 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 40 мл пива або 17 мл вина.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл містить

50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 3,16 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 80 мл пива або 33 мл вина.

Dr. N. Golovinskiy



Препарат шкідливий для тих, хто страждає на алкоголізм.

Вміст алкоголю слід враховувати вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, дітям і пацієнтам з груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Кількість алкоголю в цьому лікарському засобі може впливати на центральну нервову систему (частина нервової системи, яка включає головний і спинний мозок).

3. Як застосовувати Доцетаксел Аккорд

Доцетаксел Аккорд має вводитися вам медичним працівником.

Рекомендована доза

Доза буде залежати від вашої ваги та загального стану. Ваш лікар обчислить вашу площу поверхні тіла в квадратних метрах (m^2) і визначить дозу, яку ви повинні отримувати.

Метод та шлях введення

Доцетаксел Аккорд буде введено шляхом інфузії в одну з ваших вен (внутрішньовенне застосування). Інфузія триватиме приблизно одну годину, протягом якої ви будете перебувати в лікарні.

Частота введення

Зазвичай інфузію слід отримувати раз на 3 тижні.

Ваш лікар може змінити дозу та частоту дозування залежно від результатів аналізів крові, загального стану та реакції на Доцетаксел Аккорд. Зокрема, повідомте свого лікаря у разі появи діареї, виразок у роті, відчуття оніміння або поколювання, лихоманки, та надавайте лікарю усі результати аналізів крові. Така інформація дозволить вашому лікарю вирішити, чи потрібне зниження дози. Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта з лікарні.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в усіх.

Ваш лікар обговорить це з вами та пояснить потенційні ризики і переваги вашого лікування.

Dr. J. Holomevskoi



Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося під час застосування доцетакселу, є: зниження кількості еритроцитів або лейкоцитів, алопеція, нудота, блювання, виразки у роті, діарея та втома.

Тяжкість побічних явищ, пов'язаних із застосуванням доцетакселу, може збільшуватися у разі застосування доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Під час інфузії в лікарні можуть виникнути такі алергічні реакції (що можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- почервоніння, шкірні реакції, свербіж
- стиснення в грудях; утруднення дихання
- лихоманка або озноб
- біль у спині
- низький артеріальний тиск.

Можуть виникати і тяжчі реакції.

Якщо у вас була алергічна реакція на паклітаксел, у вас також може виникнути алергічна реакція на доцетаксел, яка може бути більш тяжкою.

Під час лікування персонал лікарні уважно стежитиме за вашим станом. Негайно повідомте їм, якщо ви помітили будь-який з цих ефектів.

Між інфузіями доцетакселу можуть виникати перелічені нижче реакції, причому їхня частота може змінюватися залежно від комбінації лікарських засобів, які приймає пацієнт:

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб):

- інфекції, зниження кількості червоних (анемія) або білих кров'яних тілець (які важливі для боротьби з інфекцією) і тромбоцитів
- гарячка: якщо вона з'явиться, ви повинні негайно повідомити лікаря
- алергічні реакції, як описано вище
- втрата апетиту (анорексія)
- безсоння
- відчуття оніміння або поколювання чи болю в суглобах або м'язах
- головний біль
- зміна відчуття смаку
- запалення ока або підвищена сльозотеча
- набряк, викликаний неналежним лімфодренажем
- задишка
- носовий дренаж; запалення горла і носа; кашель

Д. І. Голомєвська



- кровотеча з носа
- виразки в роті
- розлади шлунка, включно з нудотою, блюванням та діареєю, закрепом
- біль у животі
- розлад травлення
- випадіння волосся: у більшості випадків нормальний ріст волосся має повернутися. У деяких випадках (частота невідома) спостерігалось необоротне випадіння волосся
- почервоніння та набряк долонь або підошов, що може призвести до луцнення шкіри (також може виникнути на руках, обличчі або тілі)
- зміна кольору нігтів, які можуть відшаровуватися
- біль у м'язах; біль у спині або кістках
- зміна або відсутність місячних
- набряки рук, стоп, ніг
- втома або грипоподібні симптоми
- збільшення або втрата ваги
- інфекції верхніх дихальних шляхів.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб):

- кандидоз ротової порожнини
- зневоднення
- запаморочення
- порушення слуху
- зниження артеріального тиску; нерегулярне або прискорене серцебиття
- серцева недостатність
- езофагіт
- сухість у роті
- утруднення або болісне ковтання
- крововилив
- підвищення рівня печінкових ферментів (тому необхідно регулярно здавати аналізи крові)
- підвищення рівня цукру в крові (цукровий діабет)
- зниження вмісту калію, кальцію та/або фосфату в крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб):

- непритомність
- шкірні реакції, флєбіт (запалення вен) або набряк у місці введення
- тромби

D. J. Gasparovska



- гостра мієлоїдна лейкемія та мієлодиспластичний синдром (види раку крові) можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.

Рідкісні (можуть вражати до 1 з 1000 осіб):

- запалення товстої кишки, тонкої кишки, яке може призвести до летальних наслідків (частота невідома); перфорація кишки.

Частота невідома (її неможливо оцінити за наявними даними):

- інтерстиціальна хвороба легень (запалення легень, що спричиняє кашель та утруднення дихання. Запалення легень також може розвинутися при застосуванні терапії доцетакселом разом із променевою терапією)
- пневмонія (інфекція легень)
- легеневий фіброз (рубцювання та ущільнення легень із задишкою)
- нечіткість зору через набряк сітківки в оці (кістовидний макулярний набряк)
- зниження вмісту натрію та/або магнію в крові (порушення електролітного балансу).
- шлуночкова аритмія або шлуночкова тахікардія (проявляється у вигляді нерегулярного та/або прискороеного серцебиття, сильної задишки, запаморочення та/або непритомності). Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними. Якщо таке відбувається, ви повинні негайно повідомити лікаря
- реакції у місці ін'єкції на місці попередньої реакції.
- неходжкінська лімфома (рак, що вражає імунну систему) та інші види раку можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування доцетакселом разом із деякими іншими протипухлинними засобами.
- синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) (пухирі, лущення або кровотеча на будь-якій ділянці шкіри (що включає губи, очі, рот, ніс, геніталії, руки або ноги) з висипом або без нього. Одночасно у вас можуть виникнути симптоми, схожі на грип, такі як лихоманка, озноб або біль у м'язах
- Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (червоний, лускатий поширений висип з горбками під набряклою шкірою (у тому числі на складках шкіри, тулубі і верхніх кінцівках) і пухирі, що супроводжуються лихоманкою
- Синдром лізису пухлини – це серйозний стан, що виявляється за змінами даних аналізів крові, такими як підвищення рівня сечової кислоти, калію, фосфору та зниження рівня кальцію; він спричиняє такі симптоми, як судоми, ниркова недостатність (зменшення кількості сечі або потемніння сечі) та порушення серцевого ритму. Якщо це сталося, ви повинні негайно повідомити лікаря.
- Міозит (запалення м'язів – гарячі, червоні та набряклі – що викликає біль і слабкість м'язів)

Повідомлення про побічні ефекти

Dr. J. Tolomejevskij

Bez

У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, фармацевта з лікарні або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, наведену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Доцетаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та етикетці флакона після напису EXP. Термін придатності стосується останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Використовуйте флакон відразу після його розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах.

Використовуйте препарат відразу після того, як додасте його в інфузійний пакет. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач, і зазвичай цей термін не повинен перевищувати 6 годин при температурі нижче 25°C, включно з одногодинною інфузією.

Була продемонстрована фізична та хімічна стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, в пакетах без вмісту ПВХ впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

Приготуйте розчин для інфузій, як рекомендовано. Не додавайте розчин для інфузій до інфузійного набору, що розрахований більше ніж на 6 годин, за умови зберігання при температурі 25°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений, тому з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

Dr. J. Tolomeo

Beu

Не зливайте цей лікарський засіб у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарський засіб, який ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад Доцетакселу Аккорд

– Діюча речовина – доцетаксел. Кожен мл концентрату для приготування розчину для інфузій містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 1 мл містить 20 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 4 мл містить 80 мг доцетакселу.

Один флакон концентрату місткістю 8 мл містить 160 мг доцетакселу.

- Іншими інгредієнтами є полісорбат 80, етанол безводний (див. розділ 2) та кислота лимонна безводна.

Зовнішній вигляд препарату Доцетаксел Аккорд та вміст упаковки

Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій, є прозорим розчином від блідо-жовтого до коричнево-жовтого кольору.

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і помаранчевим відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 5 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл постачається у флаконі з прозорого скла місткістю 10 мл із гумовою пробкою fluorotec plus та алюмінієвою кришкою і червоним відкидним ковпачком.

Розмір упаковки:

Кожна коробка містить один флакон з 1 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 4 мл концентрату.

Кожна коробка містить один флакон з 8 мл концентрату.

Власник реєстраційного посвідчення та виробник

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У. / Accord Healthcare S.L.U.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфіці Ест 6-й поверх, 08039 Барселона, Іспанія /

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona, Spain

D. L. Tolomeo

Bej

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. / Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Цей листок-вкладиш було переглянуто:

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Д. І. Головатська



Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників:

ІНСТРУКЦІЯ З ПІДГОТОВКИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДОЦЕТАКСЕЛ АККОРД, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Перед приготуванням розчину для інфузій Доцетаксел Аккорд важливо прочитати весь зміст цієї інструкції.

Рекомендації щодо безпечного поводження

Доцетаксел є протипухлинним засобом, і слід дотримуватись обережності під час роботи з ним та приготування його розчинів, як і з іншими потенційно токсичними сполуками. Рекомендується використовувати рукавички.

Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на шкіру, негайно та ретельно промийте її водою з милом. Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на слизові оболонки, негайно та ретельно промийте їх водою.

Підготовка до внутрішньовенного введення

Приготування розчину для інфузії

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/1 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 80 мг/4 мл, містить лише 1 флакон).

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом (Доцетаксел Аккорд, концентрат для розчину для інфузій 160 мг/8 мл, містить лише 1 флакон).

Доцетаксел Аккорд концентрат для розчину для інфузій НЕ потребує попереднього розведення розчинником і готовий до додавання до інфузійного розчину.

- Кожен флакон призначений для одноразового застосування і повинен бути використаний негайно після розкриття. Якщо його не використано негайно, за термін та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач. Для введення необхідної дози пацієнту може знадобитися більше одного флакона концентрату для розчину для інфузій. Наприклад, для введення дози 140 мг доцетакселу може знадобитися 7 мл доцетакселу, концентрату для розчину для інфузій.
- Асептично наберіть необхідну кількість концентрату для розчину для інфузій, за допомогою калібрувального шприца з голкою 21G.

Д. П. Коломєска

Вей

У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд 20 мг/мл концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл.

- Необхідну кількість препарату слід за один раз (одним рухом поршня) ввести в пакет для інфузій місткістю 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або розчин натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9 %). Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 190 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.
- Перемішайте вміст інфузійного пакету вручну, похитуючи його.
- З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах, і лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо він не використовується негайно, за терміни та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

Після додавання, як рекомендовано, в інфузійний пакет, розчин доцетакселу для інфузій, за умови зберігання при температурі нижче 25°C, залишається стабільним протягом 6 годин. Його слід використати впродовж 6 годин (включно з одногодинною внутрішньовенною інфузією).

Крім того, було продемонстровано фізичну та хімічну стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, у пакетах не з ПВХ, впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений і, отже, з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

- Як і для всіх засобів для парентерального введення, перед застосуванням інфузійний розчин слід візуально перевірити, а розчини, що містять осад, слід утилізувати.

Утилізація

Усі матеріали, які були використані для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних процедур. Не зливайте лікарські засоби у стічні води. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною




1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
 Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
 Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 мл концентрату містить 20 мг доцетакселу.

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (1 мл) концентрату містить 20 мг доцетакселу.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (4 мл) концентрату містить 80 мг доцетакселу.

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (8 мл) концентрату містить 160 мг доцетакселу.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (1 мл) концентрату містить 0,5 мл етанолу безводного (395 мг).

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (4 мл) концентрату містить 2 мл етанолу безводного (1,58 г).

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій
 Один флакон (8 мл) концентрату містить 4 мл етанолу безводного (3,16 мг).

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат).

Концентрат – прозорий розчин, від блідо-жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Рак молочної залози

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з доксорубіцином та циклофосамідом показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів із:

Г. І. Голошевський



- операбельним раком молочної залози із ураженням лімфовузлів
- операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів

Для пацієнтів з операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів допоміжне лікування має бути обмежене пацієнтами, які можуть одержувати хіміотерапію згідно з міжнародними критеріями первинної терапії раннього раку молочної залози (див. розділ 5.1).

Доцетаксел Аккорд у комбінації з доксорубіцином показаний для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію цього захворювання.

Монотерапія Доцетакселом Аккорд показана для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози у разі неефективності цитотоксичної терапії. Попередня хіміотерапія повинна включати антрациклін або алкілюючий засіб.

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з трастузумабом показаний для лікування метастатичного раку молочної залози з підвищеною експресією HER2 пухлин у пацієнтів, які ще не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з капецитабіном показаний для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози у разі неефективності цитотоксичної терапії. Попередня терапія має включати антрациклін.

Недрібноклітинний рак легень

Доцетаксел Аккорд показаний для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень після невдалої попередньої хіміотерапії.

Доцетаксел Аккорд у комбінації з цисплатином показаний для лікування пацієнтів з неоперабельним, місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію для лікування цього захворювання.

Рак передміхурової залози

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози.

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з андроген-деприваційною терапією (АДТ), з преднізоном або преднізолоном чи без них, показаний для лікування пацієнтів з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з цисплатиною та 5-фторурацилом показаний для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, у тому числі аденокарциномою стравохідно-шлункового з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Рак голови та шиї

Доцетаксел Аккорд у поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом показаний для індукційної терапії хворих на місцевопрогресуючу сквамозно-клітинну карциному голови та шиї.

4.2 Спосіб застосування та дози

Застосування доцетакселу повинно обмежуватись відділеннями, які спеціалізуються на введенні цитотоксичної хіміотерапії, і його слід застосовувати лише під наглядом лікаря, кваліфікованого у застосуванні протипухлинної хіміотерапії (див. розділ 6.6).

Дози

Рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, аденокарцинома шлунка і рак голови та шиї: можна використовувати премедикацію у вигляді перорального кортикостероїду, наприклад, дексаметазону, який можна вводити у дозі 16 мг на добу (наприклад, 8 мг двічі на добу), протягом 3-х днів, починаючи за один день до введення доцетакселу, за умови відсутності протипоказань (див. розділ 4.4).

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози: з огляду на супутнє застосування преднізону або преднізолону рекомендована схема премедикації полягає у пероральному прийомі дексаметазону в дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу (див. розділ 4.4).

Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози: незалежно від одночасного застосування преднізону або преднізолону, рекомендованим режимом премедикації є пероральний прийом дексаметазону в дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу (див. розділ 4.4).

Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна використовувати профілактичний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

Доцетаксел вводять у вигляді одногодинної інфузії кожні три тижні.

Рак молочної залози

Для ад'ювантної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози з ураженням та без ураження лімфовузлів рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться через 1 годину після доксорубіцину у дозі 50 мг/м^2 та циклофосфаміду 500 мг/м^2 кожні 3 тижні протягом 6-ти циклів (режим ТАС) (див. також «Коригування дози під час лікування»). Для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 у вигляді монотерапії. У разі лікування першої лінії доцетаксел 75 мг/м^2 призначають у вигляді комбінованої терапії з доксорубіцином (50 мг/м^2).

О. І. Положенко

В. В. В.

У комбінації з трастузумабом рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 кожні три тижні, при цьому трастузумаб вводиться щотижня. У ключовому дослідженні початкову інфузію доцетакселу починали на наступний день після першої дози трастузумабу. Наступні дози доцетакселу вводили відразу після завершення інфузії трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу переносилася добре. Інформація про дози та спосіб застосування трастузумабу викладена у Короткій характеристиці лікарського засобу для трастузумабу.

У комбінації з капецитабіном рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні три тижні в комбінації з капецитабіном у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу (протягом 30 хвилин після їжі) впродовж 2-х тижнів з наступною 1-тижневою перервою в терапії. Розрахунок дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла наведений у Короткій характеристиці лікарського засобу для капецитабіну.

Недрібноклітинний рак легень

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

Рак передміхурової залози

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 . 5 мг преднізону або преднізолону вводять перорально двічі на добу на постійній основі (див. розділ 5.1).

Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні 3 тижні впродовж 6 циклів. 5 мг преднізону або преднізолону вводять перорально двічі на добу на постійній основі.

Аденокарцинома шлунка

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

Рак голови та шиї

Пацієнти повинні отримувати премедикацію антиеметичними засобами та належну гідратацію (перед введенням цисплатину і після нього). Для зменшення ризику гематологічної токсичності можна профілактично застосовувати Г-КСФ. Усі учасники

Д. І. Юліановська

Вей

групи доцетакселу у дослідженнях TAX 323 і TAX 324 з метою профілактики отримували антибіотики.

- Індукційна хіміотерапія з наступною променевою терапією (TAX 323)
Для індукційного лікування неоперабельного місцевопрогресуючого плоскоклітинного раку голови та шиї (SCCHN), рекомендується застосовувати доцетаксел у дозі 75 мг/м² у вигляді інфузії тривалістю 1 годину з наступним введенням цисплатину в дозі 75 мг/м² впродовж однієї години у перший день, з наступним введенням 5-фторурацилу у вигляді безперервної інфузії в дозі 750 мг/м² на добу протягом 5-ти діб. Цей режим застосовують кожні 3 тижні, загалом проводять 4 цикли. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримати променеви терапію.

- Індукційна хіміотерапія з наступною хіміорадіотерапією (TAX 324)

Для проведення індукційної терапії у пацієнтів з місцевопрогресуючим (технічно нерезектабельним, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) плоскоклітинним раком голови та шиї (ПКРГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м², що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 годину в 1-й день циклу, одразу після чого слід призначати цисплатин у дозі 100 мг/м² у вигляді інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину потрібно вводити 5-фторурацил у дозі 1000 мг/м²/добу за допомогою безперервної інфузії впродовж 1–4 днів. У такому режимі ці препарати слід вводити кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримати хіміорадіотерапію.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних Коротких характеристиках цих лікарських засобів.

Коригування доз під час лікування

Загальні положення

Доцетаксел можна застосовувати лише в тому випадку, якщо кількість нейтрофілів становить ≥ 1500 клітин/мм³. Якщо на тлі терапії доцетакселом розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³ протягом більше ніж 1-го тижня під час лікування доцетакселом, або виникають тяжкі чи кумулятивні реакції з боку шкіри або тяжка периферична нейропатія під час терапії доцетакселом, дозу доцетакселу слід зменшити зі 100 мг/м² до 75 мг/м² та/або з 75 мг/м² до 60 мг/м². Якщо у пацієнта спостерігаються подібні реакції на тлі прийому дози 60 мг/м², лікування слід відмінити.

Допоміжна терапія раку молочної залози

Необхідно розглянути первинну профілактику Г-КСФ у пацієнтів, які отримують доцетаксел, доксорубіцин та циклофосфамід (ТАС) ад'ювантну терапію раку молочної залози. Пацієнтам, у яких спостерігається фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція, слід зменшувати дозу доцетакселу до 60 мг/м² у всіх наступних циклах (див.

Д. І. Коломбевко



розділи 4.4 та 4.8). Пацієнтам із стоматитом 3-го або 4-го ступеня слід зменшити дозу до 60 мг/м².

У комбінації з цисплатином

Для пацієнтів, у яких під час попереднього курсу на тлі прийому доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином, і у яких найнижчий показник кількості тромбоцитів протягом попереднього курсу терапії становив < 25000 клітин/мм³, для пацієнтів, у яких розвинулася фебрильна нейтропенія або серйозні негематологічні прояви токсичності препарату, дозу доцетакселу під час наступних курсів слід зменшити до 65 мг/м². Особливості коригування доз цисплатину викладені у відповідній Короткій характеристиці лікарського засобу.

У поєднанні з капецитабіном

- Особливості корекції дози капецитабіну викладені у відповідній Короткій характеристиці лікарського засобу.
- Пацієнтам, у яких уперше виникла токсичність II ступеня, яка зберігається під час наступного лікування доцетакселом/капецитабіном, слід відкласти лікування до досягнення 0-I ступеня токсичності та відновити із застосуванням 100% початкової дози.
- Пацієнтам, у яких у будь-який час циклу лікування спостерігається друга поява токсичності II ступеня або перша поява токсичності III ступеня, слід відкласти лікування до зниження симптомів токсичності до 0-I ступеня, а потім поновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м².
- У разі будь-яких наступних проявів токсичності або будь-якої токсичності IV ступеня слід припинити прийом доцетакселу.

Особливості коригування доз трастузумабу викладені у відповідній Короткій характеристиці лікарського засобу.

У комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом

У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, дозу доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². При появі наступних епізодів ускладненої нейтропенії необхідно зменшити дозу доцетакселу з 60 мг/м² до 45 мг/м². У разі тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості дозу доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м² до 60 мг/м². Пацієнти можуть отримувати наступні курси лікування доцетакселом тільки після відновлення показників нейтрофілів до рівня > 1500 клітин/мм³ і тромбоцитів до рівня > 100000 клітин/мм³. Якщо згадані симптоми токсичності не зникають, лікування доцетакселом слід відмінити (див. розділ 4.4).

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів у разі токсичності у пацієнтів, які приймають доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (5-ФУ):

Прояви токсичності	Коригування дози
Діарея III ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.

Д. І. Положенська

Б. В. В. В.

Діарея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити лікування.
Стоматит/мукозит III ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дозу 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити тільки 5-ФУ в усіх наступних циклах. Третій епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.
Стоматит/мукозит IV ступеня тяжкості	Перший епізод: відмінити тільки 5-ФУ в усіх наступних циклах. Другий епізод: зменшити дозу доцетакселу на 20 %.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних Коротких характеристиках цих лікарських засобів.

У базових дослідженнях плоскоклітинного раку голови та шиї пацієнтам, у яких виникла ускладнена нейтропенія (включно з тривалою нейтропенією, фебрильною нейтропенією або інфекцією), рекомендували використовувати Г-КСФ для забезпечення профілактичного покриття (наприклад, 6-15 день) у всіх наступних циклах.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з печінковою недостатністю

Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу 100 мг/м² в умовах монотерапії, хворим з рівнем трансаміназ (АЛТ та/або АСТ), що у 1,5 рази перевищує верхню межу норми (ВМН), та рівнем лужної фосфатази, що у 2,5 рази перевищує ВМН, рекомендується призначати дозу доцетакселу 75 мг/м² (див розділи 4.4 і 5.2). У пацієнтів з підвищеними показниками сироваткового білірубину > ВМН та/або збільшенням активності АЛТ і АСТ у > 3,5 рази вище ВМН у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у > 6 разів вище ВМН, будь-яке зменшення доз не рекомендується, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з аденокарциномою шлунка з основного клінічного дослідження виключалися пацієнти з АЛТ та/або АСТ > 1,5 x ВМН в комбінації з рівнями лужної фосфатази > 2,5 x ВМН і рівнем білірубину > 1 x ВМН; для цих пацієнтів не можна рекомендувати зниження дози, і доцетаксел не слід застосовувати, якщо немає суворих показань. Відсутні дані щодо пацієнтів із порушенням функції печінки, які отримували доцетаксел у комбінації за іншими показаннями.

Діти

Безпека та ефективність доцетакселу при карциномі носоглотки у дітей віком від 1 місяця до < 18 років ще не встановлені.

Не передбачено відповідного ухваленого застосування доцетакселу у дітей за такими показаннями, як рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, рак передміхурової залози, карцинома шлунка і рак голови та шиї, за винятком менш диференційованої карциноми носоглотки типу II і III.

Dr. J. Golovinskiy

Пацієнти похилого віку

На підставі даних фармакокінетичного аналізу популяції, немає особливих вказівок щодо застосування препарату в осіб похилого віку. У комбінації з капецитабіном для пацієнтів віком від 60 років рекомендовано зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (див. Коротку характеристику лікарського засобу для капецитабіну).

Спосіб застосування

Інструкції щодо приготування та введення лікарського засобу наведені у розділі 6.6.

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі 6.1.

Пацієнти з вихідною кількістю нейтрофілів < 1500 клітин/мм³.

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи 4.2 та 4.4).

Застосовуються також протипоказання для інших лікарських засобів, що використовують у комбінації з доцетакселом.

4.4. Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванні

У разі лікування раку молочної залози та недрібноклітинного раку легень премедикація, що складається з пероральних кортикостероїдів, таких як дексаметазон 16 мг на добу (наприклад, по 8 мг двічі на добу) протягом 3-х днів, починаючи з 1-го дня до введення доцетакселу, може зменшити частоту і тяжкість затримки рідини, а також вираженість реакцій гіперчутливості. У разі лікування раку передміхурової залози для премедикації застосовується пероральний дексаметазон у дозі 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу (див. розділ 4.2).

Вплив на показники аналізу крові

Найчастішою побічною реакцією доцетакселу є нейтропенія. Найнижчий рівень нейтрофілів спостерігався в середньому через 7 днів, але цей інтервал може бути коротшим у пацієнтів, які отримували інтенсивне попереднє лікування. У всіх пацієнтів, які отримують доцетаксел, слід проводити частий контроль загального аналізу крові. Пацієнтам слід проводити повторне лікування доцетакселом, коли кількість нейтрофілів відновлюється до рівня ≥ 1500 клітин/мм³ (див. розділ 4.2).

У разі тяжкої нейтропенії (< 500 клітин/мм³ протягом семи днів або більше) під час курсу лікування доцетакселом рекомендується зменшити дозу для наступних курсів терапії або застосувати відповідні симптоматичні заходи (див. розділ 4.2).

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (ТСФ), мали меншу ймовірність виникнення фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції, коли їм профілактично вводили Г-КСФ. Пацієнти, які лікуються ТСФ, повинні отримувати профілактичний Г-КСФ для зменшення ризику ускладненої

Д.І. Толомєва

8
Вей

нейтропенії (фебрильна нейтропенія, тривала нейтропенія або нейтропенічна інфекція). Пацієнти, які отримують ТСФ, повинні перебувати під ретельним наглядом (див. розділи 4.2 та 4.8).

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом (ТАС), фебрильна нейтропенія та/або нейтропенічна інфекція виникали з меншою частотою, коли пацієнти отримували первинну профілактику Г-КСФ. Необхідно розглянути первинну профілактику Г-КСФ у пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію ТАС для лікування раку молочної залози, щоб зменшити ризик ускладненої нейтропенії (фебрильна нейтропенія, тривала нейтропенія або нейтропенічна інфекція). Пацієнти, які отримують ТАС, повинні перебувати під ретельним наглядом (див. розділи 4.2 та 4.8).

Шлунково-кишкові реакції

Рекомендується дотримуватися обережності у пацієнтів з нейтропенією, особливо за наявності підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Хоча більшість випадків виникали під час першого або другого циклу лікування, що включало доцетаксел, ентероколіт може розвинути в будь-який час і призвести до летального наслідку з першого дня його появи. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо ранніх проявів серйозної шлунково-кишкової токсичності (див. розділи 4.2, 4.4 «Вплив на показники аналізу крові» та 4.8).

Реакції гіперчутливості

Через можливі реакції гіперчутливості стан пацієнтів необхідно ретельно контролювати, особливо під час першої та другої інфузії доцетакселу. Реакції гіперчутливості можуть виникнути через кілька хвилин після початку інфузії доцетакселу. З цієї причини слід мати в наявності необхідні засоби для лікування артеріальної гіпотензії та бронхоспазму. Якщо виникають реакції гіперчутливості, незначні симптоми, такі як почервоніння або локалізовані шкірні реакції, не потребують переривання терапії. Однак тяжкі реакції, такі як тяжка гіпотензія, бронхоспазм або генералізований висип/еритема, потребують негайного припинення прийому доцетакселу та відповідної терапії. Пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі реакції гіперчутливості, не слід повторно застосовувати доцетаксел. Пацієнти, у яких раніше виникали реакції гіперчутливості на паклітаксел, можуть мати ризик розвитку реакції гіперчутливості до доцетакселу, включно з більш тяжкими реакціями гіперчутливості. За такими пацієнтами слід ретельно спостерігати під час початку терапії доцетакселом.

Шкірні реакції

Спостерігається локалізована еритема шкіри кінцівок (долоні рук і підшви) з набряком з подальшим луценням. Повідомлялося про тяжкі симптоми, такі як висипання з подальшою десквамацією, що призводило до перерви у лікуванні або повного припинення лікування доцетакселом (див. розділ 4.2).

Д. І. Толочков

9
Без

При лікуванні доцетакселом повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри (ТПРШ), такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП). Пацієнтів слід інформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів та ретельно спостерігати за їхнім станом. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід розглянути можливість припинення прийому доцетакселу.

Затримка рідини

Пацієнти з затримкою рідини тяжкого ступеня, зокрема плевральним випотом, перикардальним випотом та асцитом, повинні перебувати під ретельним наглядом.

Дихальні порушення

Повідомлялося про розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціальної хвороби легень, фіброзу легень та дихальної недостатності, які можуть бути пов'язані з летальним наслідком. Повідомлялося про випадки радіаційного пневмоніту у пацієнтів, які одночасно отримували променеви терапію. Якщо розвиваються нові або погіршуються наявні легеневі симптоми, за пацієнтами слід уважно спостерігати, негайно обстежувати їх та надавати відповідне лікування. Рекомендується перервати терапію доцетакселом до встановлення діагнозу. Раннє застосування підтримуючих заходів може допомогти покращити стан пацієнтів. Необхідно ретельно оцінити користь від відновлення лікування доцетакселом.

Печінкова недостатність

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у дозі 100 мг/м^2 у вигляді монотерапії, у яких рівні трансаміназ сироватки (АЛТ та/або АСТ) перевищують ВМН у 1,5 разів, а рівень лужної фосфатази перевищує ВМН у 2,5 рази, існує підвищений ризик виникнення серйозних небажаних реакцій, таких як летальні наслідки, пов'язані з токсичністю, зокрема сепсис та шлунково-кишкові кровотечі з можливим летальним наслідком, фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астения. Тому рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів із підвищеними показниками функції печінки (ПФП) становить 75 мг/м^2 , і показники ПФП слід вимірювати на початку та перед кожним циклом (див. розділ 4.2).

У пацієнтів з підвищеними показниками сироваткового білірубину $> \text{ВМН}$ та/або збільшенням активності АЛТ і АСТ у $> 3,5$ рази вище ВМН у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у > 6 разів вище ВМН, будь-яке зменшення доз не рекомендується, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з аденокарциномою шлунка з основного клінічного дослідження виключалися пацієнти з АЛТ та/або АСТ $> 1,5$ x ВМН в комбінації з рівнями лужної фосфатази $> 2,5$ x ВМН і рівнем білірубину > 1 x ВМН; для цих пацієнтів не можна рекомендувати зниження дози, і доцетаксел не слід застосовувати, якщо немає суворих показань. Відсутні дані щодо пацієнтів із порушенням функції печінки, які отримували доцетаксел у комбінації за іншими показаннями.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Д. І. Толомачев

Вей

Відсутні дані щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок, які отримували доцетаксел.

Нервова система

Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності потребує зниження дози (див. розділ 4.2).

Серцева токсичність

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з трастузумабом, спостерігалася серцева недостатність, особливо після хіміотерапії, що включала антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Вона була середнього або тяжкого ступеня, причому були зафіксовані летальні випадки (див. розділ 4.8).

Якщо пацієнти є кандидатами на лікування доцетакселом у комбінації з трастузумабом, їм слід пройти базову оцінку функції серця. Під час лікування слід додатково контролювати функцію серця (наприклад, кожні три місяці), щоб допомогти виявити пацієнтів, у яких може розвинутися серцева дисфункція. Детальніша інформація наведена у Короткій характеристиці лікарського засобу для трастузумабу.

Повідомлялося про шлуночкову аритмію, включно зі шлуночковою тахікардією (іноді з летальними наслідками), у пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінованих схемах, що включали доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід (див. розділ 4.8).
Рекомендується проводити оцінку функції серця на початку лікування.

Розлади з боку органу зору

Повідомляли про кістоподібний набряк макули (КНМ) у пацієнтів, які отримували доцетаксел. Пацієнти, у яких спостерігається зміна зору, повинні негайно пройти комплексне офтальмологічне обстеження. У разі встановлення діагнозу КНМ терапію доцетакселом слід припинити і розпочати відповідне лікування (див. розділ 4.8).

Другі первинні злоякісні новоутворення

Про другі первинні злоякісні новоутворення повідомляли при застосуванні доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, можуть викликати другі первинні злоякісні новоутворення. Другі первинні злоякісні новоутворення (включно із гострим мієлолейкозом, мієлодиспластичним синдромом та неходжкінською лімфомою) можуть виникати через кілька місяців або років після лікування доцетакселом. Стан пацієнтів необхідно контролювати на предмет других первинних злоякісних новоутворень (див. розділ 4.8).

Синдром лізису пухлини

Повідомлялося про синдром лізису пухлини при застосуванні доцетакселу після першого або другого циклу (див. розділ 4.8). Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з ризиком синдрому лізису пухлини (наприклад, з нирковою недостатністю, гіперурикемією,

Dr. J. Holmbeck

11
Beu

об'ємною пухлиною, швидким прогресуванням). Перед початком лікування доцетакселом рекомендується коригування зневоднення та лікування високого рівня сечової кислоти.

Інше

Як чоловіки, так і жінки повинні вживати заходів контрацепції під час лікування, а чоловіки додатково – щонайменше впродовж 6-ти місяців після припинення терапії (див. розділ 4.6).

Слід уникати одночасного застосування доцетакселу з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином та вориконазолом) (див. розділ 4.5).

Додаткові застереження щодо застосування під час ад'ювантного лікування раку молочної залози

Ускладнена нейтропенія

Для пацієнтів, у яких спостерігається ускладнена нейтропенія (тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекція), слід розглянути можливість застосування Г-КСФ та зниження дози (див. розділ 4.2).

Шлунково-кишкові реакції

Такі симптоми, як ранній біль у животі та болочість, лихоманка, діарея з нейтропенією чи без неї, можуть бути ранніми проявами серйозної токсичності для шлунково-кишкового тракту, тому їх слід негайно оцінити та лікувати.

Застійна серцева недостатність (ЗСН)

Під час лікування та протягом періоду спостереження слід контролювати стан пацієнтів на наявність симптомів застійної серцевої недостатності. У пацієнтів, які отримували лікування за схемою ТАС раку молочної залози з ураженням лімфовузлів, було показано, що ризик ЗСН підвищений протягом першого року після лікування (див. розділи 4.8 та 5.1).

Пацієнти з ураженням ≥ 4 лімфовузлів

Оскільки користь лікування, що спостерігалася у пацієнтів з ураженням ≥ 4 лімфовузлів, не була статистично значущою за такими показниками, як виживання без ознак захворювання (DFS) та загальне виживання (OS), позитивне співвідношення користь/ризик для схеми ТАС у пацієнтів з ураженням ≥ 4 лімфовузлів не було повністю продемонстровано під час остаточного аналізу (див. розділ 5.1).

Особливі похилого віку

Застереження щодо застосування у межах ад'ювантної терапії раку молочної залози

Наявні обмежені дані щодо застосування доцетакселу у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом у пацієнтів віком > 70 років.

Застереження щодо застосування у разі кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

З 333 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні в дослідженні раку передміхурової залози, 209 пацієнтів були віком від 65-ти років і 68 пацієнтів були старше

Dr. J. Galonevsky

12
Bej

75-ти років. У пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні три тижні, частота пов'язаних з лікуванням змін нігтів була на $\geq 10\%$ вище у пацієнтів віком від 65 років порівняно з молодшими пацієнтами. Частота супутніх лихоманки, діареї, анорексії та периферичних набряків виявилася на $\geq 10\%$ вище у пацієнтів віком від 75-ти років у порівнянні з пацієнтами молодше 65-ти років.

Застереження при застосуванні у разі гормоночутливого раку передміхурової залози

З 545 пацієнтів, які отримували доцетаксел кожні 3 тижні в дослідженні гормоночутливого раку передміхурової залози (STAMPEDE), 296 пацієнтів були віком 65 років і старше, а 48 пацієнтів були віком понад 75 років. Більшість пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували доцетаксел, повідомляли про реакції гіперчутливості, нейтропенію, анемію, затримку рідини, задишку та зміни нігтів у порівнянні з пацієнтами віком до 65 років. Жодне з цих явищ за збільшенням частоти не досягло 10 %-ї різниці з контрольною групою. У пацієнтів віком 75 років і старше, порівняно з пацієнтами молодшого віку, повідомлялося про нейтропенію, анемію, діарею, задишку та інфекції верхніх дихальних шляхів (щонайменше на 10 % частіше).

Застереження щодо застосування у разі аденокарциноми шлунка

Серед 300 пацієнтів (221 пацієнт у фазі III частини дослідження та 79 пацієнтів у фазі II частини), які отримували лікування доцетакселом у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом у дослідженні раку шлунка, 74 були у віці 65 років і старше та 4 пацієнтів були віком від 75 років. Частота серйозних побічних явищ була вищою у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами. Такі небажані явища (усі ступені), як млявість, стоматит, нейтропенічна інфекція, спостерігалися на $\geq 10\%$ частіше у пацієнтів віком від 65-ти років, ніж у пацієнтів молодшого віку. За особами літнього віку, які отримують лікування TCF, слід ретельно спостерігати.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 50 об. % етанолу безводного (спирту), тобто до 395 мг етанолу безводного на флакон, що еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Він шкідливий для тих, хто страждає на алкоголізм.

Цей вміст етанолу слід враховувати вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, дітям та групам високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією. Слід звернути увагу на можливий вплив препарату на центральну нервову систему.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Та кількість алкоголю, що міститься в цьому лікарському засобі, може змінювати дію інших лікарських засобів.

Дослідження *in vitro* показали, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні сполук, які індукують, інгібують або метаболізуються (і, таким чином, можуть конкурентно інгібувати фермент) цитохромом P450-3A, таких як циклоспорин, кетоконазол, еритроміцин. Тому слід бути обережними при лікуванні

Д. І. Голошевський

13
Вей

пацієнтів цими лікарськими засобами у вигляді супутньої терапії, оскільки існує ймовірність значної взаємодії.

У разі комбінованого лікування із інгібіторами СYP3A4 небажані ефекти, пов'язані з доцетакселом, можуть посилюватися через зниження метаболізму. Якщо одночасне лікування потужним інгібітором СYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол) є необхідним, рекомендовано здійснювати ретельний клінічний нагляд та корекцію дози доцетакселу під час лікування потужними інгібіторами СYP3A4 (див. розділ 4.4). У фармакокінетичному дослідженні за участю 7-ми пацієнтів було продемонстровано, що одночасне застосування доцетакселу з потужним інгібітором СYP3A4 кетоконазолом призводить до суттєвого зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Фармакокінетику доцетакселу в присутності преднізону вивчали у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується СYP3A4, і відомо, що преднізон індукує СYP3A4. Статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу не спостерігалося.

Доцетаксел значною мірою зв'язується з білками (> 95%). Хоча можлива взаємодія доцетакселу *in vivo* з лікарськими засобами, що використовують одночасно офіційно не досліджувалась, взаємодії *in vitro* з препаратами, які міцно зв'язуються з білками, такими як еритроміцин, дифенгідраміл, пропранолол, пропафенон, фенітоїн, саліцилат, сульфаметоксазол та натрію вальпроат, не впливали на зв'язування доцетакселу з білками. Крім того, дексаметазон не впливав на зв'язування доцетакселу з білками. Доцетаксел не впливав на зв'язування дигітоксину.

Одночасне застосування доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не вплинуло на їхню фармакокінетику. Обмежені дані одного неконтрольованого дослідження свідчать про взаємодію доцетакселу та карбоплатину. При комбінованому застосуванні з доцетакселом кліренс карбоплатину був приблизно на 50 % вищим, ніж раніше повідомлялося для монотерапії карбоплатином.

4.6 Фертильність, застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки дітородного віку/Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінкам дітородного віку, які отримують доцетаксел, слід порадити уникати вагітності та негайно повідомити лікаря, якщо це станеться.

Під час лікування слід використовувати ефективний метод контрацепції.

Вагітність

Інформація щодо застосування доцетакселу вагітним жінкам відсутня. Було показано, що доцетаксел є як ембріотоксичним, так і фетотоксичним у кролів і щурів, а також знижує фертильність у щурів. Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, доцетаксел може завдати

Д. І. Головова

14
Без

шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Тому доцетаксел не можна застосовувати під час вагітності, якщо немає чітких показань до цього.

Годування груддю

Доцетаксел є ліпофільною речовиною, але невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Отже, через можливість виникнення побічних реакцій у вигодовуваних немовлят, годування груддю слід припинити на час лікування доцетакселом.

Фертильність

У доклінічних дослідженнях доцетаксел має генотоксичну дію і може впливати на фертильність чоловіків (див. розділ 5.3). Тому чоловікам, які отримують лікування доцетакселом, не рекомендується зачатися дітей під час і впродовж періоду до 6-ти місяців після лікування, а також звертатися за порадою щодо збереження сперми перед лікуванням.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилось. Кількість алкоголю, що міститься в цьому лікарському засобі, та побічні ефекти препарату можуть погіршити здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділи 4.4 та 4.8). Тому пацієнтів слід попереджати про потенційний вплив вмісту алкоголю та побічний вплив цього лікарського засобу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, а також рекомендувати їм не керувати автомобілем та іншими механізмами, якщо вони відчувають ці побічні ефекти під час лікування.

4.8 Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки для всіх показань

Побічні реакції, які, можливо або ймовірно, були пов'язані із застосуванням доцетакселу, були зафіксовані у:

- 1312 та 121 пацієнта, які отримували 100 мг/м² та 75 мг/м² доцетакселу як монотерапію, відповідно.
- 258 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином.
- 406 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином.
- 92 пацієнти, які отримували доцетаксел у комбінації з трастузумабом.
- 255 пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінації з капєцитабіном.
- 332 пацієнтів (TAX327), які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном (наведено клінічно важливі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням).
- 1276 пацієнтів (744 та 532 у дослідженнях TAX 316 та GEICAM 9805, відповідно), які отримували доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом (наведено клінічно важливі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням).
- 300 пацієнтів з аденокарциномою шлунка (221 пацієнта у фазі III частини дослідження та 79 пацієнтів у фазі II частини), які отримували доцетаксел у комбінації з

цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно важливі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням).

- 174 та 251 пацієнта з раком голови та шиї, які отримували доцетаксел у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом (наведено клінічно важливі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням).
- 545 пацієнтів (дослідження STAMPEDE), які отримували доцетаксел у комбінації з преднізоном або преднізолоном та андроген-деприваційною терапією (АДТ).

Ці реакції були описані з використанням загальних критеріїв токсичності NCI (ступінь 3 = G3; ступінь 3-4 = G3/4; ступінь 4 = G4), термінів COSTART та MedDRA. Частота визначалася таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$); частота невідома (її не можна оцінити за наявними даними).

У кожній групі частоти небажані ефектів представлені в порядку зменшення серйозності.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося при застосуванні доцетакселу, є: нейтропенія (яка була оборотною та не кумулятивною; середній період до досягнення найнижчого рівня становив 7 днів, а середня тривалість тяжкої нейтропенії (< 500 клітин/мм³) була 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, діарея та астения. Тяжкість побічних явищ при застосуванні доцетакселу може збільшуватися у разі введення доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Для комбінації з трастузумабом відображаються небажані явища (усі ступені), про які повідомлялося у $\geq 10\%$ пацієнтів. У групі комбінованої терапії трастузумабом спостерігалася підвищена частота серйозних небажаних явищ (СНЯ) (40 % проти 31 %) і НЯ 4-го ступеня (34 % проти 23 %) порівняно з монотерапією доцетакселом.

Для комбінації з капецитабіном наведено найчастіші побічні ефекти, пов'язані з лікуванням (з частотою $\geq 5\%$), про які повідомлялося в дослідженні III фази у пацієнтів з раком молочної залози, що не отримували лікування антрациклінами (див. Коротку характеристику лікарського засобу для капецитабіну).

Для комбінації з АДТ та з преднізоном або преднізолоном (дослідження STAMPEDE), побічні явища, що мають місце протягом 6-ти циклів лікування доцетакселом, і мають щонайменше на 2 % більш високу захворюваність у групі лікування доцетакселом порівняно з контрольною групою, представлені із застосуванням шкали класифікації СТСАЕ.

Під час застосування доцетакселу найчастіше такі небажані реакції:

Порушення з боку імунної системи

Реакції гіперчутливості, як правило, мали місце протягом декількох хвилин після початку інфузії доцетакселу і зазвичай були легкими чи помірними. Найчастіше повідомляли про такі симптоми, як припливи, висипку зі свербіжем або без нього, відчуття стиснення в грудях, біль у спині, задишка та лихоманка або озноб. Тяжкі реакції характеризувалися

Dr. L. Falasovska

16
Bej

гіпотензією та/або бронхоспазмом або генералізованою висипкою/еритемою (див. розділ 4.4).

Порушення з боку нервової системи

Розвиток тяжкої периферичної нейротоксичності вимагає зменшення дози (див. розділи 4.2 та 4.4). Легкі та помірні нейросенсорні ознаки характеризуються парестезією, дисестезією або болем, включно з пекучим болем. Нейромоторні явища в основному характеризуються слабкістю.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Спостерігалися оборотні шкірні реакції, що, як правило, вважалися легкими чи помірними. Реакції характеризувалися висипом, включно з локалізованим висипом в основному на стопах і кистях рук (у тому числі тяжкий долонно-підшовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітці, що часто асоціюються зі свербіжем. Висип, як правило, з'являється протягом тижня після інфузії доцетакселу. Рідше повідомлялося про тяжкі симптоми, такі як висип з подальшою десквамацією, які рідко призводять до переривання або припинення лікування доцетакселом (див. розділи 4.2 та 4.4). Тяжкі розлади з боку нігтів характеризуються гіпо- або гіперпігментацією, іноді болем та оніхолізом.

Загальні розлади та порушення у місці введення

Реакції у місці інфузії, як правило, були легкими і полягали у гіперпігментації, запаленні, почервонінні або сухості шкіри, флебіті або екстравазації та набряку вени. Затримка рідини включає такі явища, як периферичний набряк і рідше плевральний випіт, перикардальний випіт, асцит та збільшення ваги. Периферичний набряк зазвичай починається з нижніх кінцівок і може стати генералізованим зі збільшенням ваги на 3 кг і більше. Затримка рідини є кумулятивною за частотою та тяжкістю (див. розділ 4.4).

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 100 мг/м² як монотерапії

Dr. L. Tolomejevskaja

Bez

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 5,7%; включно з сепсисом та пневмонією, летальні у 1,7%)	Інфекція, асоційована з нейтропенією ступеня 4 (ступінь 3/4: 4,6%)	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 4: 76,4%); анемія (ступінь 3/4: 8,9%); фебрильна нейтропенія	Тромбоцитопенія (ступінь 4: 0,2%)	
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість (ступінь 3/4: 5,3%)		
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія		
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3: 4,1%); периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 4%); дисгевзія (тяжка: 0,07%)		
Серцеві розлади		Аритмія (ступінь 3/4: 0,7%)	Серцева недостатність
Судинні розлади		Гіпотонія; гіпертонія; кровотеча	
Порушення з боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади	Диспное (тяжке: 2,7%)		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Стоматит (ступінь 3/4: 5,3%); діарея (ступінь 3/4: 4%); нудота (ступінь 3/4: 4%); блювання (ступінь 3/4: 3%)	Запор (тяжкий: 0,2%); біль у шлунку (тяжкий: 1%); шлунково-кишкова кровотеча (тяжка: 0,3%)	Езофагіт (тяжкий: 0,4%)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; шкірні реакції (ступінь 3/4: 5,9%); порушення нігтів (тяжкі: 2,6%)		

В.І. Головатик

В.І. Головатик

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія (тяжка: 1,4%)	Артралгія	
---	-----------------------	-----------	--

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Загальні розлади та порушення у місці введення	Затримка рідини (тяжка: 6,5%); астенія (тяжка: 11,2%); біль	Реакції в місці інфузії; біль у грудях некардіального походження (тяжкий: 0,4%)	
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення рівня білірубіну крові ступеня 3/4 (< 5%); підвищення рівня лужної фосфатази крові ступеня 3/4 (< 4%); підвищення рівня АСТ ступеня 3/4 (< 3%); підвищення рівня АЛТ ступеня 3/4 (< 2%)	

Опис обраних побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 100 мг/м² як монотерапії

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Рідкісні: випадки кровотечі, пов'язані з тромбоцитопенією ступеня 3/4.

Порушення з боку нервової системи

Дані щодо оборотності порушень доступні для 35,3 % пацієнтів, у яких розвинулася нейротоксичність після лікування доцетакселом у дозі 100 мг/м² у вигляді монотерапії. Ці явища були спонтанно оборотними протягом 3-х місяців.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідкісні: один випадок алопеції, що не зникла до кінця дослідження. 73 % шкірних реакцій були оборотними впродовж 21-го дня.

Загальні розлади та порушення у місці введення

Середня кумулятивна доза до припинення лікування становила понад 1000 мг/м², а середній час до нормалізації затримки рідини – 16,4 тижні (діапазон від 0 до 42 тижнів). Початок помірної та тяжкої затримки відстрочується (середня кумулятивна доза: 818,9 мг/м²) у пацієнтів з премедикацією порівняно з пацієнтами без премедикації (середня кумулятивна

Dr I. Golovetska

19
Bez

доза: 489,7 мг/м²). Однак, про це явище повідомлялося у деяких пацієнтів під час ранніх курсів терапії.

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на недрібноклітинний рак легень у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² як монотерапії

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 5 %)	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 4: 54,2%); анемія (ступінь 3/4: 10,8%); тромбоцитопенія (ступінь 4: 1,7%)	Фебрильна нейтропенія
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (нетяжка)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія	
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: 0,8%)	Периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 2,5%)
Серцеві розлади		Аритмія (нетяжка)
Судинні розлади		Гіпотонія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 3,3%); стоматит (ступінь 3/4: 1,7%); блювання (ступінь 3/4: 0,8%); діарея (ступінь 3/4: 1,7%)	Закреп
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; шкірні реакції (ступінь 3/4: 0,8%)	Порушення нігтів (тяжкі: 0,8%)
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Міалгія
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія (тяжка: 12,4 %); затримка рідини (тяжка: 0,8 %); біль	
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення рівня білірубину крові ступеня 3/4 (< 2 %)

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином

Д. І. Голомєвська

20
Без

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 7,8 %)		
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 4: 91,7 %); анемія (ступінь 3/4: 9,4 %); фебрильна нейтропенія; тромбоцитопенія (ступінь 4: 0,8 %)		
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (ступінь 3/4: 1,2 %)	
Порушення з боку обміну речовин та харчування		Анорексія	
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3: 0,4 %)	Периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 0,4 %)	
Серцеві розлади		Серцева недостатність; аритмія (нетяжка)	
Судинні розлади			Гіпотонія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 5 %); стоматит (ступінь 3/4: 7,8 %); діарея (ступінь 3/4: 6,2 %); блювання (ступінь 3/4: 5%); запор		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; порушення нігтів (тяжкі: 0,4%); шкірні реакції (нетяжкі)		
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Міалгія	
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія (тяжка: 8,1 %); затримка рідини (тяжка: 1,28 %); біль	Реакції в місці інфузії	
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення рівня білірубіну крові ступеня 3/4 (< 2,5%); підвищення рівня лужної фосфатази крові ступеня 3/4 (< 2,5%);	підвищення рівня АСТ ступеня 3/4 (< 1%); підвищення рівня АЛТ ступеня 3/4 (< 1%)

Д. І. Голомко

21
Вез

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на недрібноклітинний рак легень у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 5,7 %)		
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 4: 51,5 %); анемія (ступінь 3/4: 6,9 %); тромбоцитопенія (ступінь 4: 0,5 %)	Фебрильна нейтропенія	
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість (ступінь 3/4: 2,5 %)		
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія		
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3: 3,7 %); периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 2 %)		
Серцеві розлади		Аритмія (ступінь 3/4: 0,7 %)	Серцева недостатність
Судинні розлади		Гіпотонія (ступінь 3/4: 0,7 %)	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 9,6 %); блювання (ступінь 3/4: 7,6 %); діарея (ступінь 3/4: 6,4 %); стоматит (ступінь 3/4: 2 %)	Закреп	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; порушення нігтів (тяжка: 0,7 %); шкірні реакції (ступінь 3/4: 0,2%)		
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія (тяжка: 0,5 %)		
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія (тяжка: 9,9 %); затримка рідини (тяжка: 0,7 %); лихоманка (ступінь 3/4: 1,2 %)	Реакції в місці інфузії; біль	

Д. І. Голомєвський

22
Без

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення рівня білірубину крові ступеня 3/4 (< 2,1 %); підвищення рівня АЛТ ступеня 3/4 (1,3 %)	підвищення рівня АСТ ступеня 3/4 (0,5 %); підвищення рівня лужної фосфатази крові ступеня 3/4 (0,3 %)

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 3/4: 32 %); фебрильна нейтропенія (включно з нейтропенією, пов'язаною з лихоманкою та застосуванням антибіотиків) або нейтропенічний сепсис	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія	
Психічні розлади	Безсоння	
Порушення з боку нервової системи	Парестезія; головний біль; дисгевзія; гіпестезія	
Порушення з боку органу зору	Підсилене сльозовиділення; кон'юнктивіт	
Серцеві розлади		Серцева недостатність
Судинні розлади	Лімфедема	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча; біль у глотці; назофарингіт; задишка; кашель; ринорея	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота; діарея; блювання; закріп; стоматит; диспепсія; біль у шлунку	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; еритема; висип; порушення нігтів	
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія; артралгія; біль у кінцівках; біль у кістках; біль у спині	

Д. Л. Коломєць

23
Вез

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія; периферійний набряк; гіпертермія; втома; запалення слизової оболонки; біль; грипоподібний стан; біль у грудях; озноб	Сонливість
Лабораторні та інструментальні дані	Підвищення маси тіла	

Опис окремих побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Дуже часті: гематологічна токсичність була підвищена у пацієнтів, які отримували трастузумаб та доцетаксел, порівняно з доцетакселом у вигляді монотерапії (32 % нейтропенії 3/4 ступеня проти 22% із застосуванням критеріїв NCI-CTC). Зауважимо, що це, ймовірно, буде недооцінкою, оскільки, як відомо, доцетаксел у вигляді монотерапії у дозі 100 мг/м² призводить до нейтропенії у 97 % пацієнтів, причому у 76 % вона досягає 4-го ступеня на основі мінімальних значень за даними аналізу крові. Частота фебрильної нейтропенії/нейтропенічного сепсису також була збільшена у пацієнтів, які отримували герцептин плюс доцетаксел (23 % проти 17 % для пацієнтів, які отримували лише доцетаксел).

Серцеві розлади

Повідомлялося про симптоматичну серцеву недостатність у 2,2 % пацієнтів, які отримували доцетаксел плюс трастузумаб порівняно з 0 % пацієнтів, які отримували лише доцетаксел. У групі доцетакселу плюс трастузумабу 64 % отримали попереднє лікування антрацикліном як ад'ювантну терапію порівняно з 55 % в групі лише доцетаксела.

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Інфекції та інвазії		Кандидоз ротової порожнини (ступінь 3/4: <1 %)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 3/4: 63 %); анемія (ступінь 3/4: 10 %)	Тромбоцитопенія (ступінь 3/4: 3 %)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 1 %); зниження апетиту	Зневоднення (ступінь 3/4: 2 %)
Порушення з боку нервової системи	Дисгевзія (ступінь 3/4: <1 %); парестезія (ступінь	Запаморочення; головний біль (ступінь 3/4: <1 %);

Д. І. Колотевська

24
Без

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
	3/4: <1 %)	периферична нейропатія
Порушення з боку органу зору	Підсилене сльозовиділення	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Біль у горлі та гортані (ступінь 3/4: 2 %)	Диспное (ступінь 3/4: 1 %); кашель (ступінь 3/4: <1 %); носова кровотеча (ступінь 3/4: <1 %)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Стоматит (ступінь 3/4: 18 %); діарея (ступінь 3/4: 14 %); нудота (ступінь 3/4: 6 %); блювання (ступінь 3/4: 4 %); запор (ступінь 3/4: 1 %); біль у шлунку (ступінь 3/4: 2 %); диспепсія	Біль у верхній частині шлунка; сухість у роті
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Долонно-підшоповний синдром (ступінь 3/4: 24 %); алопеція (ступінь 3/4: 6 %); порушення нігтів (ступінь 3/4: 2 %)	Дерматит; еритематозний висип (ступінь 3/4: <1 %); зміна кольору нігтів; оніхолізіс (ступінь 3/4: 1 %)
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія (ступінь 3/4: 2 %); артралгія (ступінь 3/4: 1 %)	Біль у кінцівках (ступінь 3/4: <1 %); біль у спині (ступінь 3/4: 1 %)
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія (ступінь 3/4: 3 %); гіпертермія (ступінь 3/4: 1 %); втома/слабкість (ступінь 3/4: 5 %); периферійні набряки (ступінь 3/4: 1 %);	Сонливість; біль
Лабораторні та інструментальні дані		Зниження маси тіла; підвищення рівня білірубіну ступеня 3/4 (9 %)

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекція (ступінь 3/4: 3,3%)	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 3/4: 32 %); анемія (ступінь 3/4: 4,9 %)	Тромбоцитопенія (ступінь 3/4: 0,6 %); фебрильна нейтропенія

Д. І. Положєв

25
Без

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (ступінь 3/4: 0,6 %)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 0,6 %)	
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: 1,2 %); дисгевзія (ступінь 3/4: 0%)	Периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 0 %)
Порушення з боку органу зору		Підсилене сльозовиділення (ступінь 3/4: 0,6 %)
Серцеві розлади		Зниження функції лівого шлуночка серця (ступінь 3/4: 0,3 %)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння		Носова кровотеча (ступінь 3/4: 0 %); диспное (ступінь 3/4: 0,6 %); кашель (ступінь 3/4: 0 %)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 2,4 %); діарея (ступінь 3/4: 1,2 %); стоматит/фарингіт (ступінь 3/4: 0,9 %); блювання (ступінь 3/4: 1,2 %)	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція; порушення нігтів (нетяжкі)	Есфоліативний висип (ступінь 3/4: 0,3 %)
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Артралгія (ступінь 3/4: 0,3 %); міалгія (ступінь 3/4: 0,3 %);
Загальні розлади та порушення у місці введення	Втома (ступінь 3/4: 3,9 %); затримка рідини (тяжка: 0,6 %)	

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на місцевопрогресуючий з високим ризиком або метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози у разі застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном та АДТ (дослідження STAMPEDE)

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 3/4: 12 %); анемія; фебрильна нейтропенія (ступінь 3/4: 15 %)	

Д. І. Головатий

26
Вез

Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (ступінь 3/4: 1 %)
Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Ендокринні розлади		Діабет (ступінь 3/4: 1%)
Порушення з боку обміну речовин та харчування		Анорексія
Психічні розлади	Безсоння (ступінь 3/4: 1%)	
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь \geq 3: 2 %) ^a Головний біль	Запаморочення
Порушення з боку органу зору		Розмитість зору
Серцеві розлади		Гіпотонія (ступінь 3: 0 %)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Диспное (ступінь 3: 1 %); кашель (ступінь 3: 0 %); інфекція верхніх дихальних шляхів (ступінь 3: 1 %)	Фарингіт (ступінь 3: 0 %)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея (ступінь 3: 3 %); стоматит (ступінь 3: 0 %); закреп (ступінь 3: 0 %); нудота (ступінь 3: 1 %); диспепсія; біль у шлунку (ступінь 3: 0 %); метеоризм	Бльовання (ступінь 3: 1 %)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (ступінь 3: 3 %) ^a порушення нігтів (ступінь 3: 1 %)	Висип
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія	
Загальні розлади та порушення у місці введення	Сонливість (ступінь 3-4: 2 %); грипоподібні симптоми (ступінь 3: 0 %); астенія (ступінь 3: 0 %); затримка рідини	Лихоманка (ступінь 3: 1 %); кандидоз ротової порожнини; гіпокальціємія (ступінь 3: 0 %); гіпофосфатемія (ступінь 3-4: 1 %); гіпокаліємія (ступінь 3: 0 %);

^a З дослідження GETUG AFU15

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування ад'ювантної терапії доцетакселом в дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом у пацієнтів з ураженням лімфовузлів (TAX 316) та без ураження лімфовузлів (GEICAM 9805) – об'єднані дані

Dr. J. Bolosov

27
[Signature]

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 2,4 %); нейтропенічна інфекція (ступінь 3/4: 2,6 %)		
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Анемія (ступінь 3/4: 3 %); нейтропенія (ступінь 3/4: 59,2 %); тромбоцитопенія (ступінь 3/4: 1,6 %); фебрильна нейтропенія (ступінь 3/4: дані відсутні)		
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (ступінь 3/4: 0,6 %)	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 1,5 %)		
Порушення з боку нервової системи	Дисгевзія (ступінь 3/4: 0,6 %); периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: <0,1 %)	Периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 0 %)	Синкопа (ступінь 3/4: 0 %); нейротоксичність (ступінь 3/4: 0 %); сонливість (ступінь 3/4: 0 %)
Порушення з боку органу зору	Кон'юнктивіт (ступінь 3/4: <0,1 %)	Посилення сльозовиділення (ступінь 3/4: <0,1 %)	
Серцеві розлади		Аритмія (ступінь 3/4: 0,2 %)	
Судинні розлади	Припливи (ступінь 3/4: 0,5 %)	Гіпотензія (ступінь 3/4: 0 %); флебіт (ступінь 3/4: 0 %)	Лімфоедема (ступінь 3/4: 0 %)
Порушення з боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади		Кашель (ступінь 3/4: 0 %)	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 5,0 %); стоматит (ступінь 3/4: 6,0 %);	Біль у шлунку (ступінь 3/4: 0,4 %)	

Д. І. Голошевська

Без

	блювання (ступінь 3/4: 4,2 %); діарея (ступінь 3/4: 3,4%); запор (ступінь		
Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
	3/4: 0,5%)		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (персистентна: <3 %); порушення з боку шкіри (ступінь 3/4: 0,6 %); порушення нігтів (ступінь 3/4: 0,4 %)		
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Міалгія (ступінь 3/4: 0,7 %); артралгія (ступінь 3/4: 0,2 %)		
Порушення з боку статевих органів та молочної залози	Аменорея (ступінь 3/4: дані відсутні)		
Загальні розлади та порушення у місці введення	Астенія (ступінь 3/4: 10,0 %); гіпертермія (ступінь 3/4: дані відсутні); периферійні набряки (ступінь 3/4: 0,2 %)		
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення маси тіла (ступінь 3/4: 0 %); зниження маси тіла (ступінь 3/4: 0,2 %)	

Опис окремих побічних реакцій при захворюванні на рак молочної залози у разі застосування ад'ювантної терапії доцетакселом в дозі 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином та циклофосамідом у пацієнтів з ураженням лімфовузлів (TAX 316) та без ураження лімфовузлів (GEICAM 9805)

Порушення з боку нервової системи

У дослідженні TAX316 периферична сенсорна нейропатія розпочалася під час періоду лікування та зберігалася в період спостереження у 84 пацієнтів (11,3 %) у групі TAC та 15 пацієнтів (2 %) у групі FAC. Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 8 років) периферична сенсорна нейропатія зберігалася у 10 пацієнтів (1,3 %) у групі TAC та у 2 пацієнтів (0,3 %) у групі FAC.

Д.І. Коломєєв

29
Вез

У дослідженні GEICAM 9805 периферична сенсорна нейропатія, яка розпочалася протягом періоду лікування, зберігалася в період спостереження у 10 пацієнтів (1,9 %) у групі ТАС та 4 пацієнтів (0,8 %) у групі FАС. Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) периферична сенсорна нейропатія спостерігалася у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі ТАС та в 1 пацієнта (0,2 %) у групі FАС.

Серцеві розлади

У дослідженні ТАХ316 26 пацієнтів (3,5 %) у групі ТАС та 17 пацієнтів (2,3 %) у групі FАС відчували застійну серцеву недостатність. У всіх, крім одного пацієнта в кожній групі, була діагностована застійна серцева недостатність більше ніж через 30 днів після завершення періоду лікування. Два пацієнти в групі ТАС і 4 пацієнти в групі FАС померли від серцевої недостатності.

У дослідженні GEICAM 9805 у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі ТАС та у 3 пацієнтів (0,6 %) у групі FАС розвинулася застійна серцева недостатність протягом періоду спостереження. Наприкінці періоду спостереження (фактична медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) жоден пацієнт не мав застійної серцевої недостатності у групі ТАС і 1 пацієнт у групі ТАС помер через дилатаційну кардіоміопатію, і застійна серцева недостатність збереглася у 1 пацієнта (0,2%) у групі FАС.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

У дослідженні ТАХ316 про алопецію, яка зберігалася в період спостереження після закінчення хіміотерапії, повідомлялося у 687 із 744 пацієнтів з групи ТАС (92,3 %) і у 645 із 736 пацієнтів з групи FАС (87,6 %).

Наприкінці періоду спостереження (фактична медіана часу спостереження становила 8 років) було відзначено, що алопеція збереглася у 29 пацієнтів з групи ТАС (3,9 %) і 16 пацієнтів з групи FАС (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 спостерігалася, що облісіння, яке почалося протягом періоду лікування і зберігалася в період спостереження, триває у 49 пацієнтів (9,2 %) у групі ТАС та у 35 пацієнтів (6,7 %) у групі FАС. Алопеція, пов'язана з досліджуваним препаратом, почалася або погіршилася протягом періоду спостереження у 42 пацієнтів (7,9 %) у групі ТАС та у 30 пацієнтів (5,8 %) у групі FАС. Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) алопеція спостерігалася у 3 пацієнтів (0,6%) у групі ТАС та у 1 пацієнта (0,2%) у групі FАС.

Порушення з боку статевих органів та молочної залози

У дослідженні ТАХ316 аменорея, яка розпочалася протягом періоду лікування і зберігалася в період спостереження після закінчення хіміотерапії, була зареєстрована у 202 із 744 пацієнтів з групи ТАС (27,2%) і 125 із 736 пацієнтів з групи FАС (17,0%). Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 8 років) було зафіксовано збереження аменореї у 121 із 744 пацієнтів групи ТАС (16,3 %) і 86 пацієнтів з групи FАС (11,7 %).

У дослідженні GEICAM 9805 спостерігалася, що аменорея, яка розпочалася протягом періоду лікування і зберігалася в період спостереження, тривала у 18 пацієнтів (3,4 %) у групі ТАС та у 5 пацієнтів (1,0 %) у групі FАС. Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) аменорея спостерігалася у 7 пацієнтів (1,3 %) у групі ТАС та у 4 пацієнтів (0,8 %) у групі FАС.

Вез

Д. І. Толочковська

Загальні розлади та порушення у місці введення

У дослідженні ТAХ316 периферичний набряк, який почався протягом періоду лікування і зберігався в період спостереження після закінчення хіміотерапії, був відзначений у 119 із 744 пацієнтів з групи ТАС (16,0 %) і 23 із 736 пацієнтів з групи FАС (3,1%). Наприкінці періоду спостереження (фактична медіана часу спостереження 8 років) периферичний набряк зберігався у 19 пацієнтів з групи ТАС (2,6 %) і 4 пацієнтів з групи FАС (0,5 %).

У дослідженні ТAХ316 лімфедема, яка розпочалася під час періоду лікування та зберігалася в період спостереження після закінчення хіміотерапії, була зареєстрована у 11 із 744 пацієнтів з групи ТАС (1,5 %) і 1 із 736 пацієнтів з групи FАС (0,1 %). Наприкінці періоду спостереження (фактична медіана часу спостереження 8 років) було відзначено, що лімфедема зберігалася у 6 пацієнтів з групи ТАС (0,8 %) і 1 пацієнта з групи FАС (0,1 %).

У дослідженні ТAХ316 астения, яка розпочалася під час періоду лікування та зберігалася в період спостереження після закінчення хіміотерапії, була зареєстрована у 236 із 744 пацієнтів з групи ТАС (31,7 %) і 180 із 736 пацієнтів з групи FАС (24,5 %). Наприкінці періоду спостереження (фактична медіана часу спостереження 8 років) було відзначено, що астения зберігалася у 29 пацієнтів з групи ТАС (3,9%) і 16 пацієнтів з групи FАС (2,2 %).

У дослідженні GEICAM 9805 периферичний набряк, який з'явився протягом періоду лікування, зберігався в період спостереження у 4 пацієнтів (0,8 %) у групі ТАС та у 2 пацієнтів (0,4 %) у групі FАС. Наприкінці періоду спостереження (медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) жоден пацієнт (0 %) у групі ТАС не мав периферичних набряків, але було відзначено, що вони зберігаються у 1 пацієнта (0,2 %) у групі FАС. Лімфедема, яка розпочалася протягом періоду лікування, зберігалася в період спостереження у 5 пацієнтів (0,9 %) у групі ТАС та у 2 пацієнтів (0,4 %) у групі FАС. Наприкінці періоду спостереження лімфедема зберігалася у 4 пацієнтів (0,8 %) у групі ТАС та у 1 пацієнта (0,2 %) у групі FАС.

Помічено, що астения, яка розпочалася протягом періоду лікування та зберігалася в період спостереження, тривала у 12 пацієнтів (2,3 %) з групи ТАС та у 4 пацієнтів (0,8 %) з групи FАС. Наприкінці періоду спостереження астения була зафіксована у 2 пацієнтів (0,4 %) з групи ТАС та у 2 пацієнтів (0,4 %) з групи FАС.

Гострий лейкоз/Мієлодиспластичний синдром

Після 10 років спостереження в дослідженні ТAХ316 гострий лейкоз була зареєстрований у 3 із 744 пацієнтів з групи ТАС (0,4 %) та у 1 із 736 пацієнтів з групи FАС (0,1 %). Один пацієнт з групи ТАС (0,1 %) і 1 пацієнт з групи FАС (0,1 %) померли від гострого мієлоїдного лейкозу протягом періоду спостереження (медіана часу спостереження 8 років). Мієлодиспластичний синдром був зареєстрований у 2 із 744 пацієнтів з групи ТАС (0,3 %) та у 1 із 736 пацієнтів з групи FАС (0,1 %). Після 10 років спостереження у дослідженні GEICAM 9805 гостра лейкемія виникла у 1 з 532 (0,2 %) пацієнтів у групі ТАС. У пацієнтів групи FАС про такі випадки не повідомлялося. У жодного пацієнта не був діагностований мієлодиспластичний синдром в жодній групі лікування.

Нейтропенічні ускладнення

У таблиці нижче показано, що частота нейтропенії 4 ступеня, фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції була знижена у пацієнтів, які отримували первинну профілактику Г-КСФ після того, як вона стала обов'язковою в групі ТАС дослідження GEICAM.

Др І.Т.Толомєвська

31
Вей

Нейтропенічні ускладнення у пацієнтів, які отримують ТАС з первинною профілактикою Г-КСФ або без неї (GEICAM 9805)

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

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на аденокарциному шлунка у разі лікування доцетакселом в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Нейтропенічна інфекція; інфекція (ступінь 3/4: 11,7 %)	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Анемія (ступінь 3/4: 20,9 %); нейтропенія (ступінь 3/4: 83,2 %); тромбоцитопенія (ступінь 3/4: 8,8 %); фебрильна нейтропенія	
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість (ступінь 3/4: 1,7 %)	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 11,7 %)	
Порушення з боку нервової системи	Периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: 8,7 %)	Запаморочення (ступінь 3/4: 2,3 %) Периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 1,3 %)
Порушення з боку органу зору		Підсилене сльозовиділення (ступінь 3/4: 0 %)
Порушення з боку органу слуху та рівноваги		Порушення слуху (ступінь 3/4: 0 %)
Серцеві розлади		Аритмія (ступінь 3/4: 1,0 %)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея (ступінь 3/4: 19,7 %); нудота (ступінь 3/4: 16 %); стоматит (ступінь 3/4: 23,7 %); блювання (ступінь 3/4: 14,3 %)	Запор (ступінь 3/4: 1,0 %); шлунково-кишковий біль (ступінь 3/4: 1,0 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (ступінь 3/4: 0,7 %)

Д. І. Головатська

32
Без

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (ступінь 3/4: 4,0 %)	Висип із свербжею (ступінь 3/4: 0,7 %); порушення нігтів (ступінь 3/4: 0,7 %); відшарування шкіри (ступінь 3/4: 0 %);
Загальні розлади та порушення у місці введення	Сонливість (ступінь 3/4: 19,0 %); лихоманка (ступінь 3/4: 2,3 %); затримка рідини (тяжка/загрозлива для життя: 1 %)	

Опис окремих побічних реакцій при захворюванні на аденокарциному шлунка у разі лікування доцетакселом в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Фебрильна нейтропенія та нейтропенічна інфекція виникали у 17,2 % та 13,5 % пацієнтів, відповідно, незалежно від застосування Г-КСФ. Г-КСФ використовували для вторинної профілактики у 19,3 % пацієнтів (у 10,7 % циклів). Фебрильна нейтропенія та нейтропенічна інфекція виникали у 12,1 % та 3,4 % пацієнтів, відповідно, коли пацієнти отримували профілактичний Г-КСФ, і у 15,6 % та 12,9 % пацієнтів без профілактичного застосування Г-КСФ (див. розділ 4.2).

Табличний перелік побічних реакцій при захворюванні на рак голови та шиї у разі лікування доцетакселом в дозі 75 мг/м² у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

- Індукційна хіміотерапія з наступною променевою терапією (TAX 323)

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 6,3 %); нейтропенічна інфекція		
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення, включно з кістами та поліпами		Біль, спричинений раком (ступінь 3/4: 0,6 %)	
Порушення з боку крові та	Нейтропенія (ступінь 4: 76,3 %); анемія (ступінь 3/4: 9,2 %);	Фебрильна нейтропенія	

Dr. J. Tolomeev

33
Dr. J. Tolomeev

лімфатичної системи	тромбоцитопенія		
Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
	(ступінь 3/4: 5,2 %)		
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість (нетяжка)	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 0,6 %)		
Порушення з боку нервової системи	Дисгевзія/паросмія; периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: 0,6 %)	Запаморочення	
Порушення з боку органу зору		Підсилене сльозовиділення; кон'юнктивіт	
Порушення з боку органу слуху та рівноваги		Порушення слуху	
Серцеві розлади		Ішемія міокарду (ступінь 3/4: 1,7 %)	Аритмія (ступінь 3/4: 0,6 %)
Судинні розлади		Розлади вен (ступінь 3/4: 0,6%)	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 0,6 %); стоматит (ступінь 3/4: 4,0 %); діарея (ступінь 3/4: 2,9 %); блювання (ступінь 3/4: 0,6 %)	Закреп; езофагіт/дисфагія/одинофагія (ступінь 3/4: 0,6 %); біль у животі; диспепсія; шлунково-кишкова кровотеча (ступінь 3/4: 0,6 %)	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (ступінь 3/4: 10,9 %)	Висип із свербіжем; сухість шкіри; відшарування шкіри (ступінь 3/4: 0,6 %);	
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Міалгія (ступінь 3/4: 0,6 %)	
Загальні розлади та порушення у місці введення	Сонливість (ступінь 3/4: 3,4 %); гіпертермія (ступінь 3/4: 0,6 %); затримка рідини;		

Д. І. Ткачовська

34
Вез

	набряк		
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищення маси тіла	

- Індукційна хіміотерапія з наступною хіміорадіотерапією (TAX 324)

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
Інфекції та інвазії	Інфекції (ступінь 3/4: 3,6 %)	Нейтропенічна інфекція	
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення, включно з кістами та поліпами		Біль, спричинений раком (ступінь 3/4: 1,2 %)	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія (ступінь 3/4: 83,5 %); анемія (ступінь 3/4: 12,4 %); тромбоцитопенія (ступінь 3/4: 4,0 %); фебрильна нейтропенія		
Порушення з боку імунної системи			Гіперчутливість
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія (ступінь 3/4: 12,0 %)		
Порушення з боку нервової системи	Дисгевзія/паросмія (ступінь 3/4: 0,4 %); периферична сенсорна нейропатія (ступінь 3/4: 1,2 %)	Запаморочення (ступінь 3/4: 2,0 %); периферична рухова нейропатія (ступінь 3/4: 0,4 %);	
Порушення з боку органу зору		Підсилене сльозовиділення	Кон'юнктивіт
Порушення з боку органу слуху та рівноваги	Порушення слуху (ступінь 3/4: 1,2 %)		
Серцеві розлади		Аритмія (ступінь 3/4: 2,0 %)	Ішемія міокарду
Судинні розлади			Розлади вен

Д. І. Голомбець

35
Вез

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота (ступінь 3/4: 13,9 %); стоматит (ступінь 3/4: 20,7 %); блювання (ступінь 3/4: 8,4 %); діарея (ступінь 3/4: 6,8 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (ступінь 3/4: 12,0 %);	Диспепсія (ступінь 3/4: 0,8 %); біль у животі (ступінь 3/4: 1,2 %); шлунково-кишкова кровотеча (ступінь 3/4: 0,4 %)	
Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Дуже часті небажані реакції	Часті небажані реакції	Нечасті небажані реакції
	запор (ступінь 3/4: 0,4 %)		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція (ступінь 3/4: 4,0 %); висип із свербіжем	Сухість шкіри; лущення шкіри	
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Міалгія (ступінь 3/4: 0,4 %)	
Загальні розлади та порушення у місці введення	Сонливість (ступінь 3/4: 4,0 %); гіпертермія (ступінь 3/4: 3,6 %); затримка рідини (ступінь 3/4: 1,2 %); набряк (ступінь 3/4: 1,2 %)		
Лабораторні та інструментальні дані	Зниження маси тіла		Підвищення маси тіла

Досвід післяреєстраційного застосування

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення, включно з кістами та поліпами
Повідомлялося про випадки других первинних злоякісних новоутворень (частота невідома), включно з неходжкінською лімфомою, у зв'язку із застосуванням доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, пов'язані з появою других первинних злоякісних новоутворень. Під час базових клінічних досліджень раку молочної залози за схемою ТАС повідомлялося про випадки гострої мієлоїдної лейкемії та мієлодиспластичного синдрому (частота – нечасті).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку та інші гематологічні побічні реакції. Повідомлялося про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВСЗ), який часто супроводжується сепсисом або поліорганною недостатністю.

О. І. Коломєвська

36
Вез

Порушення з боку імунної системи

Повідомлялося про деякі випадки анафілактичного шоку, іноді з летальним наслідком.
Повідомлялося про реакції гіперчутливості (частота невідома) при застосуванні доцетакселу у пацієнтів, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості на паклітаксел.

Порушення з боку нервової системи

При застосуванні доцетакселу спостерігалися поодинокі випадки судом або транзиторної втрати свідомості. Ці реакції іноді виникають під час інфузії лікарського засобу.

Порушення з боку органу зору

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тимчасових розладів зору (спалахи, миготливі вогники, скотоми), які зазвичай виникають під час інфузії лікарського засобу та пов'язані з реакціями гіперчутливості. Вони зникали після припинення інфузії. Рідко повідомлялося про випадки сльозотечі з кон'юнктивітом або без нього, а також випадки закупорки слізної протоки, що призводило до надмірної сльозотечі. Повідомлялося про випадки кістоподібного макулярного набряку (КМН) у пацієнтів, які отримували доцетаксел.

Порушення з боку органу слуху та рівноваги

Повідомлялося про рідкісні випадки ототоксичності, порушення слуху та/або втрати слуху.

Серцеві розлади

Повідомлялося про рідкісні випадки інфаркту міокарда.

У пацієнтів, які отримували доцетаксел у комбінованих схемах, що включали доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід, повідомлялося про шлуночкову аритмію, включно із шлуночковою тахікардією (частота невідома), іноді з летальними наслідками.

Судинні розлади

Рідко повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння

Рідко повідомлялося про гострий респіраторний дистрес-синдром та випадки інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту, інтерстиціальної хвороби легень, фіброзу легень та дихальної недостатності, іноді з летальними наслідками. Повідомлялося про рідкісні випадки променевого пневмоніту у пацієнтів, які одночасно отримували променевоу терапію.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Повідомлялося про рідкісні випадки ентероколіту, включно з колітом, ішемічним колітом та нейтропенічним ентероколітом з потенційними летальними наслідками (частота невідома). Повідомлялося про рідкісні випадки зневоднення внаслідок шлунково-кишкових порушень, включно з ентероколітом та перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Повідомлялося про рідкісні випадки ілеусу та кишкової непрохідності.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гепатиту, іноді з летальними наслідками, переважно у пацієнтів із наявними захворюваннями печінки.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

37 



Повідомлялося про випадки шкірного червоного вовчака, бульозних висипів, таких як мультиформна еритема, та тяжких шкірних побічних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП) під час застосування доцетакселу. При застосуванні доцетакселу повідомлялося про зміни, подібні до склеродермії, яким зазвичай передують периферична лімфедема. Повідомлялося про випадки необоротної алопеції (частота невідома).

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів

Повідомлялося про ниркову недостатність та ниркову дисфункцію. Приблизно у 20 % цих випадків не було відзначено факторів ризику гострої ниркової недостатності, таких як супутнє застосування нефротоксичних лікарських засобів та шлунково-кишкові розлади.

Загальні розлади та порушення у місці введення

Рідко повідомлялося про місцеві запальні реакції у попередньо опроміненій ділянці. У місцях попередньої екстравазації спостерігалися локальні запальні реакції в місці ін'єкції (повторна поява шкірної реакції в місці попередньої екстравазації після введення доцетакселу в інше місце) (частота невідома). Затримка рідини не супроводжувалася гострими епізодами олігурії або гіпотензії. Рідко повідомлялося про зневоднення та набряк легень.

Порушення з боку обміну речовин та харчування

Повідомлялося про випадки порушення електролітного балансу. Повідомлялося про випадки гіпонатріємії, переважно асоційованої із зневодненням, блюванням та пневмонією. Спостерігалися гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, як правило, у зв'язку з шлунково-кишковими розладами, зокрема з діареєю. Повідомлялося про синдром лізису пухлини, потенційно летальний (частота невідома).

Порушення з боку скелетно-м'язової тканини

Повідомлялося про випадки міозиту під час застосування доцетакселу (частота невідома).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітування, наведену в Додатку V.

4.9 Передозування

Було зафіксовано декілька повідомлень про передозування. Відомого антидоту у разі передозування доцетакселу не існує. У разі передозування пацієнта слід утримувати в спеціалізованому відділенні та ретельно контролювати його життєві функції. У випадках передозування можна очікувати загострення побічних явищ. Основними очікуваними ускладненнями передозування будуть пригнічення кісткового мозку, периферична нейротоксичність та мукозит. Пацієнти повинні отримати терапевтичний Г-КСФ якомога швидше після виявлення передозування. За потреби слід вжити інших відповідних симптоматичних заходів.

Dr. J. Polovskaya

38
Bez

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани. Код АТХ: L01CD

Механізм дії

Доцетаксел – антинеопластичний препарат, механізм дії якого базується на сприянні об'єднанню тубуліну у стабільні мікротрубочки та інгібуванні їхнього 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 в клітинах, яка відіграє важливу роль у реалізації життєвих функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі.

Фармакодинамічні ефекти

У клоногенних дослідженнях було встановлено, що доцетаксел цитотоксичний *in vitro* щодо різних клітинних ліній мишачих та людських пухлин, а також щодо свіжовиділених пухлинних клітин людини. Доцетаксел досягає високих внутрішньоклітинних концентрацій з тривалим часом перебування в клітинах. Крім того, було виявлено, що доцетаксел активний у деяких, але не у всіх клітинних лініях, що характеризуються надмірною експресією р-глікопротеїну, який кодується геном медикаментозної полірезистентності. У дослідженнях *in vivo* виявилось, що дія доцетакселу не залежить від режиму застосування та проявляється в експериментах широким спектром протипухлинної активності щодо поширених пухлин: як експериментальних пухлин мишей, так і прищеплених людських пухлин.

Клінічна ефективність та безпека

Рак молочної залози

Доцетаксел у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом: ад'ювантна терапія

Пацієнти з операбельним раком молочної залози із ураженням лімфовузлів (TAX 316)

Дані багатоцентрового відкритого рандомізованого дослідження підтверджують доцільність застосування доцетакселу для ад'ювантного лікування пацієнтів з операбельним раком молочної залози з ураженням лімфовузлів та індексом загального стану за шкалою Карновського $\geq 80\%$ у віці від 18 до 70 років. Після стратифікації за кількістю уражених лімфатичних вузлів (1-3, 4+) 1491 пацієнтку було рандомізовано на групи отримання доцетакселу 75 мг/м^2 , який вводили через 1 годину після доксорубіцину 50 мг/м^2 та циклофосфаміду 500 мг/м^2 (група ТАС), або доксорубіцину 50 мг/м^2 , а потім фторурацилу 500 мг/м^2 і циклофосфаміду 500 мг/м^2 (група ФАС). Обидві схеми вводили

Dr. J. Poljanec

39
Bez

один раз на 3 тижні протягом 6-ти циклів. Доцетаксел вводили у вигляді 1-годинної інфузії, всі інші лікарські засоби вводили внутрішньовенно болюсно в перший день. Г-КСФ вводили як вторинний профілактичний засіб пацієнтам, у яких виникла ускладнена нейтропенія (фебрильна нейтропенія, тривала нейтропенія або інфекція). Пацієнти в групі ТАС отримували антибіотикопротекцію ципрофлоксацином 500 мг перорально двічі на добу протягом 10 днів, починаючи з 5-го дня кожного циклу, або його еквівалент. В обох групах після останнього циклу хіміотерапії пацієнти з позитивними результатами аналізів на рецептори естрогену та/або прогестерону отримували тамоксифен у дозі 20 мг на добу протягом періоду до 5 років. Ад'ювантна променева терапія призначалася відповідно до інструкцій, що діють в установах-учасниках, і була призначена 69 % пацієнтів, які отримували режим ТАС, і 72% пацієнтів, які отримували режим FАС. Було проведено два проміжні аналізи та один остаточний аналіз. Перший проміжний аналіз був запланований через 3 роки після дати, коли було зараховано половину пацієнтів до участі у дослідженні. Другий проміжний аналіз було проведено після того, як було зафіксовано 400 випадків виживання без ознак захворювання (DFS), в результаті чого було встановлено медіану терміну спостереження 55 місяців. Остаточний аналіз проводили, коли всі пацієнти пройшли контрольний візит через 10 років (якщо вони не мали подій DFS або не були втрачені для спостереження раніше). Виживання без ознак захворювання (DFS) було первинною кінцевою точкою ефективності, а загальне виживання (OS) – вторинною кінцевою точкою ефективності.

Остаточний аналіз проводили з фактичною медіаною періоду спостереження 96 місяців. Було продемонстровано значно довше виживання без захворювання для групи ТАС порівняно з групою FАС. Частота рецидивів через 10 років була знижена у пацієнтів, які отримували ТАС, порівняно з тими, хто отримував FАС (39 % проти 45 %, відповідно), тобто абсолютне зниження ризику на 6 % ($p = 0,0043$).

Загальне виживання через 10 років також значно збільшувалося у групі ТАС порівняно з FАС (76 % проти 69 %, відповідно), тобто було відзначено абсолютне зниження ризику смерті на 7 % ($p = 0,002$). Оскільки користь, що спостерігалася у пацієнтів із 4+ ураженими вузлами, не була статистично значущою за показниками DFS та OS, позитивне співвідношення користь/ризик для режиму ТАС у пацієнтів з 4+ вузлами не було повністю продемонстровано при остаточному аналізі.

Загалом, результати дослідження демонструють позитивне співвідношення користі та ризику для режиму ТАС порівняно з FАС.

Були проаналізовані підгрупи пацієнтів, які отримували лікування ТАС відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів:

Підгрупа пацієнтів	Кількість пацієнтів	Виживання без ознак захворювання			Загальне виживання		
		Співвідношення ризиків*	95 % ДІ	p=	Співвідношення ризиків*	95 % ДІ	p=

Д/Т. Голошевський

40
Без

Кількість уражених лімфовузлів							
Разом	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Співвідношення ризиків менше 1 вказує на те, що режим ТАС асоціюється з більш тривалим виживанням без ознак захворювання та загальним виживанням у порівнянні з ФАС.

Пацієнти з операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів, яким показана хіміотерапія (GEICAM 9805)

Дані багатоцентрового відкритого рандомізованого дослідження свідчать на користь застосування доцетакселу для ад'ювантного лікування пацієнок з операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів, яким показана хіміотерапія. 1060 пацієнтів були рандомізовані на групи одержання або доцетакселу 75 мг/м², який вводили через 1 годину після доксорубіцину 50 мг/м² та циклофосфаміду 500 мг/м² (539 пацієнтів у групі ТАС), або доксорубіцину 50 мг/м² з подальшим застосуванням фторурацилу 500 мг/м² та циклофосфаміду 500 мг/м² (521 пацієнт у групі ФАС), як ад'ювантне лікування пацієнок з операбельним раком молочної залози без ураження лімфовузлів з високим ризиком рецидиву відповідно до критеріїв Санкт-Галлена 1998 року (розмір пухлини ≥ 2 см та/або негативний результат аналізу на рецептори естрогену та прогестерону та/або високий ступінь гістологічного диференціювання/поліморфізму ядер гістологічна/ядерна ступінь (2-3 ступінь) та/або вік <35 років). Обидві схеми вводили один раз на 3 тижні протягом 6 циклів. Доцетаксел вводили у вигляді 1-годинної інфузії, всі інші лікарські засоби вводили внутрішньовенно в перший день кожні три тижні. Первинний профілактичний Г-КСФ став обов'язковим у групі ТАС після рандомізації 230 пацієнтів. Частота нейтропенії 4 ступеня, фебрильної нейтропенії та нейтропенічної інфекції була знижена у пацієнтів, які отримували первинну профілактику Г-КСФ (див. розділ 4.8). В обох групах після останнього циклу хіміотерапії пацієнти з пухлинами з позитивним результатом аналізу на рецептори естрогену (ER+) та/або прогестерону (PgR+) отримували тамоксифен у дозі 20 мг один раз на добу протягом періоду до 5 років. Ад'ювантна променева терапія призначалася відповідно до інструкцій, що діють в установах-учасниках, і була призначена 57,3 % пацієнтів, які отримували ТАС, і 51,2 % пацієнтів, які отримували ФАС.

Було проведено один первинний аналіз та один оновлений аналіз. Первинний аналіз проводили, коли всі пацієнти мали період спостереження більше 5 років (медіана часу спостереження 77 місяців). Оновлений аналіз було проведено, коли всі пацієнти досягли свого 10-річного (медіана часу спостереження 10 років і 5 місяців) контрольного огляду (якщо вони не мали явищ DFS або не були втрачені для спостереження раніше). Виживання без ознак захворювання (DFS) було первинною кінцевою точкою ефективності, а загальне виживання (OS) – вторинною кінцевою точкою ефективності.

За медіану часу спостереження 77 місяців було продемонстровано значно більший період виживання без ознак захворювання для групи ТАС порівняно з групою ФАС. Пацієнти, які отримували лікування в групі ТАС, мали на 32 % більш виражене зниження ризику рецидиву порівняно з тими, які отримували режим ФАС (співвідношення ризиків = 0,68,

Д. І. Галочевська

41
Вез

95 % ДІ (0,49-0,93), $p = 0,01$). При медіані тривалості спостереження 10 років і 5 місяців у пацієнтів, які отримували ТАС, ризик рецидиву був знижений на 16,5 % порівняно з тими, хто отримував ФАС (співвідношення ризиків = 0,84, 95 % ДІ (0,64-1,08), $p = 0,1646$). Дані щодо DFS не були статистично значущими, але все одно були пов'язані з позитивною тенденцією на користь ТАС.

За середній час спостереження в 77 місяців загальне виживання (OS) було довшим у групі ТАС, при цьому у пацієнтів, які отримували режим ТАС, ризик смерті був знижений на 24 % порівняно з групою ФАС (співвідношення ризиків = 0,76, 95 % ДІ (0,46-1,26, $p = 0,29$). Однак розподіл OS між двома групами істотно не відрізнявся.

При середній тривалості спостереження 10 років і 5 місяців у пацієнтів, які отримували лікування ТАС, ризик смерті був знижений на 9 % порівняно з пацієнтами, які отримували ФАС (співвідношення ризиків = 0,91, 95 % ДІ (0,63-1,32)).

Рівень виживання становив 93,7 % у групі ТАС та 91,4 % у групі ФАС у 8-річний період спостереження та 91,3 % у групі ТАС та 89 % у групі ФАС через 10 років.

Позитивне співвідношення користі та ризиків для режиму ТАС порівняно з ФАС залишається незмінним.

Підгрупи пацієнтів, які отримували лікування ТАС відповідно до проспективно визначених основних прогностичних факторів, були проаналізовані під час первинного аналізу (за середнім часом спостереження 77 місяців) (див. таблицю нижче):

Аналіз підгрупи – ад'ювантна терапія у пацієнтів із дослідженням раку молочної залози без ураження лімфовузлів (аналіз популяції з призначеним лікуванням)

Підгрупа пацієнтів	Кількість пацієнтів у групі ТАС	Виживання без ознак захворювання	
		Співвідношення ризиків	95 % ДІ
Загальна	539	0,68	0,49-0,93
Вікова категорія 1			
< 50 років	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 років	279	0,67	0,43-1,05
Вікова категорія 2			
< 35 років	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 років	497	0,73	0,52-1,01
Стан гормональних рецепторів			
Негативний	195	0,7	0,45-1,1
Позитивний	344	0,62	0,4-0,97
Розмір пухлини			
≤ 2 см	285	0,69	0,43-1,1
> 2 см	254	0,68	0,45-1,04
Ступінь гістологічного диференціювання			

Ступінь 1 (включає ступінь, що не оцінювався)	64	0,79	0,24-2,6
Ступінь 2	216	0,77	0,46-1,3
Ступінь 3	259	0,59	0,39-0,9

Підгрупа пацієнтів	Кількість пацієнтів у групі ТАС	Вживання без ознак захворювання	
		Співвідношення ризиків	95 % ДІ
Стан відносно періоду менопаузи			
До менопаузи	285	0,64	0,40-1
Після менопаузи	254	0,72	0,47-1,12

*Співвідношення ризиків (ТАС/ФАС) менше 1 вказує на те, що ТАС асоціюється з більш тривалим періодом виживання без ознак захворювання порівняно з ФАС.

Були проведені дослідницькі аналізи підгруп щодо виживання без ознак захворювання пацієнтів, які відповідають критеріям хіміотерапії Санкт-Галлена 2009 року (популяція з призначеним лікуванням), які представлені нижче:

Підгрупи	ТАС (n=539)	ФАС (n=521)	Співвідношення ризиків (ТАС/ФАС) (95 % ДІ)	Величина р
Відповідає відносним показанням щодо проведення хіміотерапії ^a				
Ні	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Так	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

ТАС = доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід

ФАС = 5-фторурацил, доксорубіцин і циклофоспамід

ДІ = довірчий інтервал; ER = рецептор естрогену

PR = рецептор прогестерону

^a ER/PR-негативний або ступінь 3 або розмір пухлини >5 см

Співвідношення ризиків було оцінено із застосуванням моделі пропорційних ризиків Кокса із групою лікування як фактором.

Доцетаксел як монотерапія

Було проведено два рандомізованих порівняльних дослідження фази III, що охоплювали загалом 326 пацієнок з метастатичним раком молочної залози, у яких лікування алкілюючими агентами виявилось неефективним, та 392 пацієнтки з метастатичним раком молочної залози, у яких лікування антрацикліном виявилось неефективним, із застосуванням доцетакселу в рекомендованій дозі 100 мг/м² та за схемою введення кожні 3 тижні.

Д. І. Галочевський

43
Без

У пацієнок з неефективністю лікування алкілюючими агентами доцетаксел порівнювали з доксорубіцином (75 мг/м² кожні 3 тижні). Хоча доцетаксел не впливав на загальний час виживання (15 місяців для доцетакселу проти 14 місяців для доксорубіцину, $p = 0,38$) або час до прогресування (27 тижнів для доцетакселу проти 23 тижнів для доксорубіцину, $p = 0,54$), доцетаксел збільшив частоту відповіді на лікування (52 % проти 37 %, $p = 0,01$) і скоротив час відповіді (12 тижнів проти 23 тижнів, $p = 0,007$). Троє пацієнок, які отримували доцетаксел (2 %), припинили лікування через затримку рідини, тоді як 15 пацієнок, які отримували доксорубіцин (9 %), припинили лікування через серцеву токсичність (три випадки застійної серцевої недостатності з летальними наслідками).

У пацієнтів із неефективністю антрацикліну доцетаксел порівнювали з комбінацією мітоміцину С і вінбластину (12 мг/м² кожні 6 тижнів і 6 мг/м² кожні 3 тижні). Доцетаксел підвищив частоту відповіді на лікування (33 % проти 12 %, $p < 0,0001$), подовжив час до прогресування (19 тижнів проти 11 тижнів, $p = 0,0004$) і подовжив загальне виживання (11 місяців проти 9 місяців, $p = 0,01$).

Під час цих двох досліджень фази III профіль безпеки доцетакселу відповідав профілю безпеки, який спостерігався у дослідженнях фази II (див. розділ 4.8).

Було проведено відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази III для порівняння монотерапії доцетакселом та паклітакселом у лікуванні поширеного раку молочної залози у пацієнок, попередня терапія яких мала включати антрациклін. Загалом 449 пацієнок були рандомізовані для отримання монотерапії доцетакселом 100 мг/м² у вигляді 1-годинної інфузії або паклітакселом 175 мг/м² у вигляді 3-годинної інфузії. Обидві схеми вводили кожні 3 тижні.

Не впливаючи на первинну кінцеву точку, загальний рівень відповіді на лікування (32 % проти 25 %, $p = 0,10$), доцетаксел подовжував медіану часу до прогресування (24,6 тижнів проти 15,6 тижнів; $p < 0,01$) і медіану терміну виживання (15,3 місяця проти 12,7 місяців; $p = 0,03$).

Під час монотерапії доцетакселом спостерігалось більше побічних ефектів 3/4 ступеня (55,4 %) порівняно з паклітакселом (23,0 %).

Доцетаксел у комбінації з доксорубіцином

Було проведено одне велике рандомізоване дослідження фази III, в якому брали участь 429 раніше не лікованих пацієнтів з метастатичним захворюванням, із застосуванням доксорубіцину (50 мг/м²) у комбінації з доцетакселом (75 мг/м²) (група АТ) проти доксорубіцину (60 мг/м²) у комбінації з циклофосфамідом (600 мг/м²) (група АС). Обидві схеми вводили в перший день кожні 3 тижні.

- Час до прогресування (ТТР) був значно довшим у групі АТ порівняно з АС, $p = 0,0138$. Медіана ТТР становила 37,3 тижні (95 % ДІ: 33,4 – 42,1) у групі АТ та 31,9 тижня (95 % ДІ: 27,4 – 36,0) у групі АС.
- Загальна частота відповіді на лікування (ORR) була значно вищою в групі АТ порівняно з АС, $p = 0,009$. Частота ORR становила 59,3 % (95 % ДІ: 52,8 – 65,9) у групі АТ проти 46,5 % (95 % ДІ: 39,8 – 53,2) у групі АС.

Д. І. Голомєв

Без

У цьому дослідженні група АТ мала вищу частоту тяжкої нейтропенії (90 % проти 68,6 %), фебрильної нейтропенії (33,3 % проти 10 %), інфекції (8 % проти 2,4 %), діареї (7,5 % проти 1,4 %), астенії (8,5 % проти 2,4 %) і болю (2,8 % проти 0 %), ніж група АС. З іншого боку, група АС мала вищу частоту тяжкої анемії (15,8 % проти 8,5 %), ніж група АТ, і, крім того, вищу частоту важкої серцевої токсичності: застійну серцеву недостатність (3,8 % проти 2,8 %), абсолютне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≥ 20 % (13,1 % проти 6,1 %), абсолютне зниження ФВЛШ ≥ 30 % (6,2 % проти 1,1 %). Летальні випадки через токсичність мали місце у 1-го пацієнта в групі АТ (застійна серцева недостатність) і у 4-х пацієнтів у групі АС (1 через септичний шок і 3 через застійну серцеву недостатність). В обох групах якість життя, виміряна за допомогою анкети EORTC, була порівнянною та стабільною під час лікування та подальшого спостереження.

Доцетаксел у комбінації з трастузумабом

Доцетаксел у комбінації з трастузумабом досліджувався для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, у яких пухлини характеризуються надмірною експресією HER2, і які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Сто вісімдесят шість пацієнтів були рандомізовані на групи одержання доцетакселу (100 мг/м²) з трастузумабом або без нього; 60% пацієнтів раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів. Доцетаксел плюс трастузумаб був ефективним у пацієнтів, незалежно від того, отримували вони раніше ад'ювантні антрацикліни чи ні. Основним методом аналізу, який використовувався для визначення позитивності HER2 у цьому ключовому дослідженні, була імуногістохімія (ІНС). Меншість пацієнтів була перевірена за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). У цьому дослідженні 87 % пацієнтів мали захворювання ІНС 3+, а 95 % пацієнтів мали захворювання, яке було ІНС 3+ та/або FISH-позитивним. Результати аналізу ефективності зведені у таблиці:

Параметр	Доцетаксел плюс трастузумаб ¹ n = 92	Доцетаксел ¹ n = 94
Частота відповіді (95 % ДІ)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Середня тривалість відповіді (місяці) (95 % ДІ)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Медіана ТТР (місяці) (95 % ДІ)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Медіана виживання (місяці) (95 % ДІ)	30,52 (26,8-ne)	22,12 (17,6-28,9)

ТТР = час до прогресування; "ne" вказує на те, що параметр неможливо оцінити або ще не досягнуто.

¹ Популяція повного аналізу (уся популяція, якій було призначено лікування)

² Розрахункова медіана виживання

Доцетаксел у комбінації з капецитабіном

Дані одного багатоцентрового рандомізованого контрольованого клінічного дослідження фази III свідчать на користь застосування доцетакселу в комбінації з капецитабіном для лікування пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози після

Д. І. Жолтевич

45,
Вез

неефективності цитотоксичної хіміотерапії, що включає антрациклін. У цьому дослідженні 255 пацієнтів були рандомізовані на групи для одержання лікування доцетакселом (75 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні) та капецитабіном (1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшою 1-тижневою перервою). 256 пацієнтів були рандомізовані на групи лікування лише доцетакселом (100 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Виживання було кращим у групі комбінації доцетаксел + капецитабін ($p = 0,0126$). Медіана терміну виживання становила 442 дні (доцетаксел + капецитабін) проти 352 днів (лише доцетаксел). Загальні показники об'єктивної відповіді на лікування в усієї рандомізованої популяції (оцінка дослідника) становили 41,6 % (доцетаксел + капецитабін) проти 29,7 % (лише доцетаксел); $p = 0,0058$. Час до прогресування захворювання був кращим у групі комбінації доцетаксел + капецитабін ($p < 0,0001$). Медіана часу до прогресування становила 186 днів (доцетаксел + капецитабін) проти 128 днів (лише доцетаксел).

Недрібноклітинний рак легень

Пацієнти, які раніше отримували хіміотерапію з променевою терапією або без неї

У дослідженні фази III у пацієнтів, які раніше отримували лікування, час до прогресування (12,3 тижні проти 7 тижнів) та загальна виживаність були значно більшими для доцетакселу в дозі 75 мг/м² порівняно з найкращою підтримуючою терапією (BSC). Показник виживання протягом року також був значно вищим для доцетакселу (40 %) порівняно з BSC (16 %). Пацієнти, які отримували доцетаксел у дозі 75 мг/м², менше використовували морфінові анальгетики ($p < 0,01$), неморфінові анальгетики ($p < 0,01$), інші лікарські засоби, пов'язані із захворюванням ($p = 0,06$) та променевою терапією ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, які отримували BSC.

Загальний рівень відповіді становив 6,8 % у пацієнтів, які підлягали оцінці, а середня тривалість відповіді становила 26,1 тижня.

Доцетаксел у комбінації з препаратами платини у пацієнтів, які раніше не проходили хіміотерапію

У рандомізованому дослідженні фази III, 1218 пацієнтів з неоперабельним недрібноклітинним раком легень IIIВ та IV стадії, із оцінкою загального стану пацієнта за шкалою Карновського 70 % або вище, які раніше не отримували хіміотерапію для лікування цього захворювання, були рандомізовані у групу застосування 75 мг/м² доцетакселу у вигляді одногодинної внутрішньовенної інфузії (Т), з наступним негайним введенням 75 мг/м² цисплатину (Cis) протягом 30-60 хвилин кожні 3 тижні (TCis), 75 мг/м² доцетакселу у вигляді одногодинної внутрішньовенної інфузії у поєднанні з карбоплатином (AUC 6 мг/мл.хвилину) протягом 30-60 хвилин кожні 3 тижні, або вінорельбіну (V) 25 мг/м² протягом 6-10 хвилин у 1-й, 8-й, 15-й та 22-й дні з подальшим застосуванням 100 мг/м² цисплатину, що вводився у перший день циклів з повторенням кожні 4 тижні (VCis).

Дані щодо виживання, медіани часу до прогресування та показники відповідей на лікування для двох груп дослідження наведені в таблиці нижче:

Д. П. Голомєв

46
Вез

	TCis n = 408	VCis n = 404	Статистичний аналіз
Загальне виживання (первинна кінцева точка)			
Медіана виживання (місяці)	11,3	10,1	Співвідношення ризиків: 1,122 [97,2 % ДІ: 0,937; 1,342]*
Виживання протягом 1 року (%)	46	41	Різниця між групами лікування: 5,4 % [95 % ДІ: -1,1; 12,0]
Виживання протягом 2 років (%)	21	14	Різниця між групами лікування: 6,2 % [95 % ДІ: 0,2; 12,3]
Медіана часу до прогресування (тижні):	22,0	23,0	Співвідношення ризиків: 1,032 [95 % ДІ: 0,876; 1,216]
Загальна частота відкликів (%):	31,6	24,5	Різниця між групами лікування: 7,1 % [95 % ДІ: 0,7; 13,5]

*: Скориговано для множинних порівнянь з урахуванням факторів стратифікації (стадія захворювання та регіон лікування) на основі оцінюваної популяції пацієнтів.

Вторинні кінцеві точки включали зміну болю, загальну оцінку якості життя за шкалою EuroQoL-5D, оцінку за шкалою симптомів раку легень та зміни за індексом оцінки функціональної активності Карновського. Результати за цими кінцевими точками підтверджували дані, отримані для первинних кінцевих точок.

Для комбінації доцетаксел/карбоплатин не вдалося довести ні еквівалентну, ні не меншу ефективність порівняно з комбінацією еталонного лікування VCis.

Рак передміхурової залози

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози

Безпека та ефективність доцетакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози оцінювали в рандомізованому багаточетровому дослідженні III фази (TAX 327). Загалом 1006 пацієнтів з оцінкою за шкалою Карновського ≥ 60 були рандомізовані до таких груп лікування:

- Доцетаксел 75 мг/м² кожні 3 тижні протягом 10 циклів.
- Доцетаксел 30 мг/м² вводять щотижня протягом перших 5 тижнів у 6-тижневому циклі протягом 5 циклів.
- Мітоксантрон 12 мг/м² кожні 3 тижні протягом 10 циклів.

Усі 3 схеми застосовували в комбінації з преднізоном або преднізолоном по 5 мг двічі на добу, безперервно.

Пацієнти, які отримували доцетаксел кожні три тижні, продемонстрували значно більшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували мітоксантрон. Збільшення терміну виживання, що спостерігалось в групі щотижневого введення доцетакселу, не було статистично значущим порівняно з контрольною групою, яка використовувала мітоксантрон. Кінцеві точки ефективності для груп доцетакселу порівняно з контрольною групою підсумовані в наведеній нижче таблиці:

Dr. S. Tolomeev

47
Bez

Кінцева точка	Доцетаксел кожні 3 тижні	Доцетаксел кожен тиждень	Мітоксантрон кожні 3 тижні
Кількість пацієнтів	335	334	337
Медіана виживання (місяці)	18,9	17,4	16,5
95 % ДІ	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Співвідношення ризиків	0,761	0,912	--
95 % ДІ	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Значення p [†] *	0,0094	0,3624	--
Кількість пацієнтів	291	282	300
Частота реакції PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95 % ДІ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Значення p*	0,0005	<0,0001	--
Кількість пацієнтів	153	154	157
Частота реакції з боку болю (%)	34,6	31,2	21,7
95 % ДІ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Значення p*	0,0107	0,0798	--

† Стратифікований логарифмічний ранговий критерій

*Поріг статистичної значущості = 0,0175

**PSA: простат-специфічний антиген

Враховуючи той факт, що доцетаксел при введенні щотижня демонстрував дещо кращий профіль безпеки, ніж доцетаксел кожні 3 тижні, можливо, що деякі пацієнти можуть отримати користь від введення доцетакселу щотижня.

Статистичних відмінностей між групами лікування щодо загальної оцінки якості життя не спостерігалось.

Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози

Дослідження STAMPEDE

Безпеку та ефективність доцетакселу, який застосовувався одночасно зі стандартним лікуванням (АДТ) у пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози високого ризику, оцінювали в рандомізованому багатоцентровому багатоетапному дослідженні у декількох групах (MAMS) з безперервним переходом між етапами фази II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Загалом 1776 пацієнтів чоловічої статі були розподілені на групи лікування, що становили інтерес:

- Стандарт лікування + доцетаксел 75 мг/м², вводять кожні 3 тижні протягом 6 циклів
- Тільки стандарт лікування

Схема прийому доцетакселу передбачала його комбінацію з преднізоном або преднізолоном по 5 мг двічі на добу безперервно.

Серед 1776 рандомізованих пацієнтів 1086 (61 %) мали метастази, 362 були рандомізовані на прийом доцетакселу в комбінації зі стандартним лікуванням, 724 отримували тільки стандартне лікування.

Д. С. Фоменко

48
Без

У цих пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози медіана загального терміну виживання була значно довшою в групах лікування доцетакселом, ніж у групі, яка отримувала тільки стандартне лікування, при цьому медіана загального терміну виживання була на 19 місяців довша при додаванні доцетакселу до стандартного лікування (співвідношення ризиків = 0,76, 95 % ДІ = 0,62-0,92, $p=0,005$).

Результати аналізу ефективності у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози для групи доцетакселу порівняно з контрольною групою підсумовані в наведеній нижче таблиці:

Ефективність доцетакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном та стандарти лікування пацієнтів з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (STAMPEDE)

Кінцева точка	Доцетаксел + стандартне лікування	Тільки стандартне лікування
Кількість пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози	362	724
Медіана загального терміну виживання (місяці)	62	43
95 % ДІ	51 – 73	40 – 48
Скориговане співвідношення ризиків	0,76	
95 % ДІ	(0,62 – 0,92)	
Величина p^a	0,005	
Медіана виживання без неефективності лікування ^b (місяці)	20,4	12
95 % ДІ	16,8 – 25,2	9,6 – 12
Скориговане співвідношення ризиків	0,66	
95 % ДІ	(0,57 – 0,76)	
Величина p^a	<0,001	

^aВеличина p була розрахована на основі критерію співвідношення імовірностей та скоригована за усіма факторами стратифікації (крім центру та запланованої гормонотерапії) і стратифікована за періодом випробування.

^bВиживання без неефективності лікування: час від рандомізації до першого свідчення принаймні одного з нижчепереліченого: біохімічна недостатність (визначається як підвищення рівня ПСА на 50 % вище найнижчого рівня протягом 24 тижнів і вище 4 нг/мл, що підтверджено повторним тестом або лікуванням); прогресування локально, в лімфатичні вузли або у віддалені метастази; явище, пов'язане зі скелетом; або смерть від раку простати.

Дослідження CHAARTED

Безпеку та ефективність доцетакселу, який застосовували на початку андроген-деприваційної терапії (АДТ) пацієнтам з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози, оцінювали в рандомізованому багатоцентровому дослідженні III фази (CHAARTED). Загалом 790 пацієнтів чоловічої статі були розподілені на 2 групи лікування:

Д. Л. Коломєвська

49
Вез

- АДТ + доцетаксел 75 мг/м², що вводиться на початку АДТ кожні 3 тижні протягом 6 циклів
- тільки АДТ

Медіана загального терміну виживання була значно довшою в групі лікування доцетакселом, ніж у групі, яка отримувала тільки АДТ, при цьому медіана загального терміну виживання була на 13,6 місяців довшою при додаванні доцетакселу до АДТ (співвідношення ризиків (HR) = 0,61, 95 % довірчий інтервал (ДІ) = 0,47 – 0,80, p=0,0003).

Результати ефективності у групі застосування доцетакселу порівняно з контрольною групою зведені у таблиці нижче:

Ефективність доцетакселу та АДТ у лікуванні пацієнтів з метастатичним гормончутливим раком передміхурової залози (CHAARTED)

Кінцева точка	Доцетаксел + АДТ	Тільки АДТ
Кількість пацієнтів	397	393
Медіана загального терміну виживання (місяці) Усі пацієнти	57,6	44,0
95 % ДІ	49,1-72,8	34,4-49,1
Скориговане співвідношення ризиків	0,61	--
95 % ДІ	(0,47-0,80)	--
Величина p ^a	0,0003	--
Виживання без ознак прогресування Медіана (місяці)	19,8	11,6
95 % ДІ	16,7-22,8	10,8-14,3
Скориговане співвідношення ризиків	0,60	--
95 % ДІ	0,51-0,72	--
Величина p [*]	P<0,0001	--
Відповідь на лікування рівня ПСА** через 6 місяців – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
Величина p ^{a*}	<0,0001	--
Відповідь на лікування рівня ПСА** через 12 місяців – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Величина p ^{a*}	<0,0001	--
Час до розвитку кастраційно-резистентного раку передміхурової залози ^b Медіана (місяці)	20,2	11,7
95 % ДІ	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Скориговане співвідношення ризиків	0,61	--
95 % ДІ	(0,51-0,72)	--
Величина p ^{a*}	<0,0001	--

Dr. J. B. ...

50
Dr. ...

Кінцева точка	Доцетаксел + АДТ	Тільки АДТ
Час до клінічного прогресування ^с		
Медіана (місяці)	33,0	19,8
95 % ДІ	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Скориговане співвідношення ризиків	0,61	--
95 % ДІ	(0,50-0,75)	--
Величина р ^{а*}	<0,0001	--

^а Змінні часу до настання події: стратифікований логарифмічний ранговий критерій.

Змінні частоти відповідей: точний критерій Фішера

* р-значення для описової мети.

** Відповідь на лікування рівня ПСА: відповідь з боку рівня простат-специфічного антигену: рівень ПСА < 0,2 нг/мл за результатами двох послідовних вимірювань з інтервалом щонайменше 4 тижні.

^б Час до розвитку кастраційно-резистентного раку передміхурової залози = час від моменту рандомізації до прогресування ПСА або клінічного прогресування (тобто збільшення симптоматичних метастазів у кістках, прогресування за критеріями оцінки відповіді у разі солідних пухлин (RECIST) або клінічне погіршення через рак, на розсуд дослідника), залежно від того, що відбулося раніше.

^с Час до клінічного прогресування = час від моменту рандомізації до клінічного прогресування (тобто посилення симптомів кісткових метастазів; прогресування відповідно до критеріїв RECIST; або клінічне погіршення через рак, на розсуд дослідника).

Аденокарцинома шлунка

Було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження з метою оцінки безпеки та ефективності доцетакселу для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, включно з аденокарциномою шлунково-стравохідного з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Загалом 445 пацієнтів з оцінкою за шкалою Карновського > 70 отримували лікування доцетакселом (Т) (75 мг/м² у 1-й день) у комбінації з цисплатином (С) (75 мг/м² у 1-й день) та 5-фторурацилом (F) (750 мг/м² на добу протягом 5 днів) або цисплатин (100 мг/м² у 1-й день) і 5-фторурацил (1000 мг/м² на добу протягом 5 днів). Тривалість циклу лікування становила 3 тижні для групи TCF і 4 тижні для групи CF. Середня кількість циклів, проведених на одного пацієнта, становила 6 (з діапазоном 1-16) для групи TCF порівняно з 4 (з діапазоном 1-12) для групи CF. Первинною кінцевою точкою був час до прогресування (ТТР). Зниження ризику прогресування становило 32,1 % і було пов'язано зі значно більш тривалим ТТР (р = 0,0004) на користь групи TCF. Загальна виживаність також була значно більшою (р = 0,0201) на користь групи TCF зі зниженням ризику смертності на 22,7 %. Результати ефективності зведені в поданій нижче таблиці:

Ефективність доцетакселу у лікування пацієнтів з аденокарциномою шлунка

Кінцева точка	TCF n=221	CF n=224
---------------	--------------	-------------

Д. І. Доложнев

Вез

Медіана ТТР (місяці)	5,6	3,7
(95 % ДІ)	(4,86-5,91)	(3.45-4.47)
Співвідношення ризиків	1,473	
(95 % ДІ)	(1,189-1,825)	
Величина p*	0,0004	
Медіана часу виживання (місяці)	9,2	8,6
(95 % ДІ)	(8,38-10,58)	(7.16-9.46)
Оцінка за 2 роки (%)	18,4	8,8
Співвідношення ризиків	1,293	
(95 % ДІ)	(1,041-1,606)	
Величина p*	0,0201	
Загальна частота відповіді (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Величина p	0,0106	
Прогресування хвороби як найкраща загальна відповідь (%)	16,7	25,9

*Нестратифікований логарифмічний ранговий критерій.

Аналіз підгруп за віком, статтю та расою стабільно вказував на перевагу групі TCF порівняно з групою CF.

Аналіз оновлених даних виживаності, проведений із середнім часом спостереження 41,6 місяця, більше не показав статистично значущої різниці, хоча відмінності завжди були на користь режиму TCF, і показав, що перевага режиму TCF над CF чітко спостерігається між 18 та 30 місяцями спостереження.

Загалом, якість життя (QoL) та результати клінічної користі постійно вказували на кращі результати для групи TCF. Пацієнти, які отримували лікування TCF, мали довший час до 5 % визначного погіршення загального стану здоров'я за опитувальником QLQ-C30 ($p = 0,0121$) і довший час до визначного погіршення ще оцінкою стану функціональної активності Карновського ($p = 0,0088$) порівняно з пацієнтами, які отримували лікування CF.

Рак голови та шиї

- Індукційна хімотерапія з подальшою радіотерапією (TAX323)

Безпеку та ефективність доцетакселу при індукційному лікуванні пацієнтів із плоскоклітинним раком голови та шиї (ПКРГШ) оцінювали у багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні фази III (TAX323). У цьому дослідженні 358 пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим ПКРГШ та оцінкою функціонального стану за шкалою ВООЗ 0 або 1 були рандомізовані в одну з двох груп лікування. Пацієнти у групі доцетакселу отримували доцетаксел (Т) 75 мг/м², потім цисплатин (Р) 75 мг/м², а потім 5-фторурацил (F) 750 мг/м² на добу у вигляді безперервної інфузії протягом 5 днів. Цей режим застосовувався кожні три тижні протягом 4 циклів у випадку, якщо після 2 циклів спостерігалася принаймні незначна реакція (зменшення на ≥ 25 % двовимірного розміру

Dr. J. F. F. F. F.

Dr. F. F. F.

пухлини). Після закінчення хіміотерапії, з мінімальним інтервалом 4 тижні та максимальним інтервалом 7 тижнів, пацієнти, у яких хвороба не прогресувала, отримували променеви терапію (RT) відповідно до рекомендацій установ протягом 7 тижнів (TPF/RT). Пацієнти в групі порівняння отримували цисплатин (P) 100 мг/м², а потім 5-фторурацил (F) 1000 мг/м² на добу протягом 5 днів. Цей режим застосовувався кожні три тижні протягом 4 циклів у випадку, якщо після 2 циклів спостерігалася принаймні незначна відповідь (зменшення на $\geq 25\%$ двовимірного розміру пухлини). Після закінчення хіміотерапії, з мінімальним інтервалом 4 тижні та максимальним інтервалом 7 тижнів, пацієнти, у яких хвороба не прогресувала, отримували променеви терапію (RT) відповідно до рекомендацій установ протягом 7 тижнів (PF/RT). Локорегіональна променеви терапія надавалась або у вигляді традиційної фракції (1,8 Гр - 2,0 Гр один раз на добу, 5 днів на тиждень до загальної дози від 66 до 70 Гр), або у вигляді прискорених/гіперфракціонованих режимів променевої терапії (двічі на день, з мінімальним інтерфракційним інтервалом 6 годин 5 днів на тиждень). Загалом було рекомендовано 70 Гр для прискорених схем і 74 Гр для гіперфракціонованих схем. Хірургічна резекція була дозволена після хіміотерапії, до або після променевої терапії. Пацієнти в групі TPF отримували антибіотикопрфілактику ципрофлоксацином 500 мг перорально двічі на день протягом 10 днів, починаючи з 5-го дня кожного циклу, або його еквівалент.

Первинна кінцева точка в цьому дослідженні – виживання без прогресування (ВБП) – була значно довшою в групі TPF порівняно з групою PF, $p = 0,0042$ (медіана PFS: 11,4 проти 8,3 місяця відповідно) із загальним середнім часом спостереження 33,7 місяців. Медіана загального часу виживання також була значно довшою в групі TPF порівняно з групою PF (медіана ОС: 18,6 проти 14,5 місяців, відповідно) зі зниженням ризику смертності на 28 %, $p = 0,0128$. Результати ефективності представлені в таблиці нижче:

Ефективність доцетакселу в індукційному лікуванні пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим ПКРГШ (аналіз популяції з призначеним лікуванням)

Кінцева точка	Доцетаксел+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Медіана терміну виживання без прогресування (місяці)	11,4	8,3
(95 % ДІ)	(10,1-14,0)	(7,4-9,1)
Скориговане співвідношення ризиків	0,70	
(95 % ДІ)	(0,55-0,89)	
Величина p*	0,0042	

Д. С. Філозофович

53
Вез

Кінцева точка	Доцетаксел+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Медіана терміну виживання (місяці)	18,6	14,5
(95 % ДІ)	(15,7-24,0)	(11,6-18,7)
Співвідношення ризиків	0,72	
(95 % ДІ)	(0,56-0,93)	
Величина p**	0,0128	
Найкраща загальна відповідь на хіміотерапію (%)	67,8	53,6
(95 % ДІ)	(60,4-74,6)	(46,0-61,0)
Величина p***	0,006	
Найкраща загальна відповідь на досліджуване лікування [хіміотерапію+/- радіотерапію] (%)	72,3	58,6
(95 % ДІ)	(65,1-78,8)	(51,0-65,8)
Величина p***	0,006	

Медіана тривалості відповіді на хіміотерапію ± радіотерапію (місяці)	n=128 15,7	n=106 11,7
(95 % ДІ)	(13,4-24,6)	(10,2-17,4)
Співвідношення ризиків	0,72	
(95 % ДІ)	(0,52-0,99)	
Величина p**	0,0457	

**Логарифмічний ранговий критерій

*** Критерій хі-квадрат

Параметри якості життя

Пацієнти, які отримували лікування TPF, відчували значно менше погіршення загального показника стану здоров'я порівняно з пацієнтами, які отримували лікування PF (p = 0,01, за шкалою EORTC QLQ-C30).

Параметри клінічної користі

Вимірювання за шкалою стану продуктивності для підшкіл голови та шиї (PSS-HN), призначених для вимірювання зрозумілості мови, здатності їсти в громадських місцях та нормального харчування, виявили значну перевагу режиму TPF порівняно з PF. Середній час до першого погіршення функціонального стану за шкалою BOO3 був значно довшим у групі TPF порівняно з PF. Показник інтенсивності болю покращився під час лікування в обох групах, що свідчить про належне лікування болю.

- Індукційна хіміотерапія з подальшою хіміорадіотерапією (TAX324)

Безпека та ефективність доцетакселу в індукційному лікуванні пацієнтів з місцевопрогресуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (ПКРГШ) оцінювали в рандомізованому багаточетровому відкритому дослідженні фази III (TAX324). У цьому дослідженні 501 пацієнт із місцевопрогресуючим ПКРГШ і функціональним станом за

Dr. J. Florschütz

54
Beu

шкалою ВООЗ 0 або 1 був рандомізований в одну з двох груп. Досліджувану популяцію склали пацієнти з технічно неоперабельним захворюванням, пацієнти з низькою ймовірністю хірургічного лікування та пацієнти, які мають на меті збереження органів. Оцінка ефективності та безпеки стосувалась виключно кінцевих точок виживання, а успішність збереження органів формально не розглядалася. Пацієнти з групи доцетакселу отримували доцетаксел (Т) 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії у 1-й день, а потім цисплатин (Р) 100 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 хвилин до трьох годин з подальшою безперервною внутрішньовенною інфузією 5-фторурацилу (F) 1000 мг/м²/добу з 1-го по 4-й день. Цикли повторювали кожні 3 тижні протягом 3-х циклів. Усі пацієнти, які не мали прогресуючого захворювання, повинні були отримувати хіміорадіотерапію (CRT) відповідно до протоколу (TPF/CRT). Пацієнти в групі порівняння отримували цисплатин (Р) 100 мг/м² у вигляді 30-хвилинної або тригодинної внутрішньовенної інфузії в 1-й день з подальшою безперервною внутрішньовенною інфузією 5-фторурацилу (F) 1000 мг/м²/добу з 1-го по 5-й день. Цикли повторювали кожні 3 тижні – разом 3 цикли. Усі пацієнти, які не мали прогресуючого захворювання, повинні були отримати CRT згідно з протоколом (PF/CRT).

Пацієнти в обох групах лікування повинні були отримувати 7 тижнів CRT після індукційної хіміотерапії з мінімальним інтервалом у 3 тижні і не пізніше ніж через 8 тижнів після початку останнього циклу (з 22-го по 56-й день останнього циклу). Під час променевої терапії карбоплатин (AUC 1,5) вводили щотижня у вигляді одногодинної внутрішньовенної інфузії – максимум 7 доз. Променеву терапію здійснювали за допомогою мегавольтного обладнання із застосуванням фракціонування один раз на добу (2 Гр на день, 5 днів на тиждень протягом 7 тижнів, загальна доза 70-72 Гр). Хірургічне втручання на первинній ділянці захворювання та/або шії можна було розглядати в будь-який час після завершення CRT. Усі пацієнти з групи введення доцетакселу у межах дослідження отримували профілактичні антибіотики. Первинна кінцева точка ефективності в цьому дослідженні – загальний термін виживання (OS) – була значно довшою (логарифмічний ранговий критерій, $p = 0,0058$) у разі застосування режиму, що включав доцетаксел, порівняно з режимом PF (медіана OS: 70,6 проти 30,1 місяця, відповідно), з 30 %-м зниженням ризику смертності порівняно з PF (співвідношення ризиків (HR) = 0,70, 95 %-й довірчий інтервал (ДІ) = 0,54-0,90) із загальною медіаною часу спостереження 41,9 місяця. Вторинна кінцева точка – PFS – продемонструвала зниження ризику прогресування або смерті на 29 %, а також покращення медіани PFS за 22 місяці (35,5 місяця для TPF і 13,1 для PF). Ці різниці також було статистично значущими: HR 0,71; 95 % ДІ 0,56-0,90; логарифмічний ранговий критерій $p = 0,004$. Результати ефективності представлені в таблиці нижче:

Ефективність доцетакселу в індукційному лікуванні пацієнтів з місцевопрогресуючим ПКРГШ (аналіз популяції з призначенням лікуванням)

Кінцева точка	Доцетаксел+	Cis+5-FU
---------------	-------------	----------

Dr. J. Golovyska

Dr. J. Golovyska

	Cis+5-FU n=255	n=246
Медіана загального терміну виживання (місяці)	70,6	30.1
(95 % ДІ)	(49,0-NA)	(20.9-51.5)
Співвідношення ризиків:	0,70	
(95 % ДІ)	(0,54-0,90)	
Величина p*	0,0058	
Медіана PFS (місяці)	35.5	13.1
(95 % ДІ)	(19.3-НЗ)	(10.6 - 20.2)
Співвідношення ризиків:	0,71	
(95 % ДІ)	(0,56 – 0,90)	
Величина p**	0,004	
Найкраща загальна відповідь (CR+PR) на хіміотерапію (%)	71,8	64.2
(95 % ДІ)	(65,8-77,2)	(57.9-70.2)
Величина p***	0,070	

Найкраща загальна відповідь (CR+PR) на досліджуване лікування [хіміотерапію+/- хіміорадіотерапію] (%)	76,5	71.5
(95 % ДІ)	(70,8-81,5)	(65.5-77.1)
Величина p***	0,209	

Співвідношення ризиків менше 1 на користь доцетакселу + цисплатину + фторурацилу

*Некоригований логарифмічний ранговий критерій

**Некоригований логарифмічний ранговий критерій без корекції на множинні порівняння

***Критерій хі-квадрат без корекції на множинні порівняння

НЗ – не застосовується

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів надало відмову від зобов'язань подавати результати досліджень Доцетакселу Аккорд у всіх підгрупах дитячої популяції з раком молочної залози, недрібноклітинним раком легень, раком передміхурової залози, карциномою шлунка та раком голови та шиї, за винятком менш диференційованої карциноми носоглотки типу II та III (див. розділ 4.2 для отримання інформації щодо застосування у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Фармакокінетику доцетакселу оцінювали у хворих на рак після введення 20-115 мг/м² у дослідженнях I фази. Профіль кінетики доцетакселу не залежить від дози та узгоджується з трьохкомпаратментною моделлю фармакокінетики з періодом напіввиведення для фаз α , β та γ 4 хв, 36 хв та 11,1 год, відповідно. Пізня фаза частково пояснюється відносно повільним витоком доцетакселу з периферичного компартменту.




Розподіл

Після введення дози 100 мг/м^2 у вигляді одногодинної інфузії був отриманий середній максимальний рівень у плазмі крові $3,7 \text{ мкг/мл}$ з відповідним показником AUC $4,6 \text{ год.мкг/мл}$. Середні значення загального кліренсу та об'єму розподілу в рівноважному стані становили 21 л/год/м^2 та 113 л , відповідно. Міжіндивідуальні коливання загального кліренсу організму становили приблизно 50% . Доцетаксел більше ніж на 95% зв'язується з білками плазми.

Виведення

Дослідження ^{14}C -доцетакселу було проведено у трьох хворих на рак. Доцетаксел виводився як із сечею, так і з калом після окислювального метаболізму групи трет-бутилових ефірів, опосередкованого цитохромом P450, протягом семи днів; екскреція із сечею та калом становила приблизно 6% та 75% введеної радіоактивності, відповідно. Близько 80% радіоактивності, що виділяється з калом, виводиться протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту та 3 побічних неактивних метаболітів і дуже малої кількості незміненого лікарського засобу.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Було проведено популяційний фармакокінетичний аналіз доцетакселу у 577 пацієнтів. Фармакокінетичні параметри, оцінені за допомогою моделі, були дуже близькими до тих, що були оцінені за результатами досліджень фази I. Фармакокінетика доцетакселу не змінювалася залежно від віку або статі пацієнта.

Порушення функції печінки

У невеликої кількості пацієнтів ($n = 23$) з даними біохімічних аналізів, що вказують на порушення функції печінки від легкого до помірного ступеня (рівень АЛТ, АСТ $\geq 1,5$ рази вище ВМН у комплексі з рівнем лужної фосфатази $\geq 2,5$ рази ВМН), загальний кліренс був знижений в середньому на 27% (див. розділ 4.2).

Затримка рідини

Кліренс доцетакселу не змінювався у пацієнтів із легкою та помірною затримкою рідини, а щодо пацієнтів із тяжкою затримкою рідини відсутні.

Комбінована терапія

Доксорубіцин

У разі комбінованого застосування доцетаксел не впливає на кліренс доксорубіцину та рівень доксорубіцину (метаболіту доксорубіцину) у плазмі крові. Одночасне застосування доцетакселу, доксорубіцину та циклофосаміду не вплинуло на їхню фармакокінетику.

Капецитабін

Дослідження фази I, в якому оцінювали вплив капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу і навпаки, не виявило впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу

Д. І. Голосовський

57
Вей

(Cmax та AUC), а також жодного впливу доцетакселу на фармакокінетику відповідного метаболіту капецитабіну 5'-DFUR.

Цисплатин

Кліренс доцетакселу за умов комбінованої терапії з цисплатином був подібним до кліренсу, що спостерігався після монотерапії. Фармакокінетичний профіль цисплатину, введеного невдовзі після інфузії доцетакселу, був подібний до того, що спостерігається при застосуванні лише цисплатину.

Цисплатин і 5-фторурацил

Комбінований прийом доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу 12 пацієнтам із солідними пухлинами не впливав на фармакокінетику кожного окремого лікарського засобу.

Преднізон і дексаметазон

Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу за умов стандартної премедикації дексаметазоном досліджували у 42 пацієнтів.

Преднізон

Впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу відзначено не було.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Канцерогенний потенціал доцетакселу не досліджувався.

Було продемонстровано, що доцетаксел є мутагенним *in vitro* у мікронуклеарному тесті та в тесті на хромосомні аберації клітин CHO-K1 та *in vivo* у мікроядерному тесті на мишах. Однак він не виявляє мутагенності в тесті Еймса або в аналізі мутації гена CHO/HGPRT. Ці результати відповідають фармакологічній активності доцетакселу.

У дослідженнях токсичності на гризунах спостерігався побічний вплив на яєчки, що дозволяє припустити, що доцетаксел може негативно впливати на фертильність чоловіків.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Полісорбат 80

Етанол безводний

Кислота лимонна безводна

6.2. Основні випадки несумісності

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі 6.6.

Д. С. Яковлевич

58
Дев

6.3 Термін зберігання

Нерозкритий флакон

2 роки

Після розкриття флакону

Кожен флакон призначений для одноразового застосування і повинен бути використаний відразу після розкриття. Якщо він не використовується негайно, за терміни та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

Після додавання в інфузійний пакет

З мікробіологічної точки зору, розведення повинно відбуватися в контрольованих та асептичних умовах, і лікарський засіб слід використовувати негайно. Якщо він не використовується негайно, за терміни та умови зберігання під час застосування несе відповідальність користувач.

Після додавання, як рекомендовано, в інфузійний пакет, розчин доцетакселу для інфузій, за умови зберігання при температурі нижче 25°C, залишається стабільним протягом 6 годин. Його слід використати впродовж 6 годин (включно з одногодинною внутрішньовенною інфузією). Інфузійний розчин не можна під'єднувати до інфузійного набору на період, що перевищує 6 годин, при температурі 25°C.

Крім того, було продемонстровано фізичну та хімічну стабільність під час застосування інфузійного розчину, приготовленого відповідно до рекомендацій, у пакетах не з ПВХ, впродовж періоду до 48 годин за умови зберігання при температурі від 2°C до 8°C.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Умови зберігання розведеного лікарського засобу описані у розділі 6.3.

6.5 Тип та вміст упаковки

Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій

Флакон із прозорого скла (тип I) із гумовою пробкою fluorotec plus (етилен-тетрафторетиленова плівка), алюмінієвою кришкою та помаранчевим відкидним ковпачком, що містить 1 мл концентрату.

Доцетаксел Аккорд 80 мг/4 мл концентрат для розчину для інфузій

Флакон із прозорого скла (тип I) із гумовою пробкою fluorotec plus (етилен-тетрафторетиленова плівка), алюмінієвою кришкою та червоним відкидним ковпачком, що містить 4 мл концентрату.

Д. І. Полонська

59
Вез

Доцетаксел Аккорд 160 мг/8 мл концентрат для розчину для інфузій

Флакон із прозорого скла (тип I) із гумовою пробкою fluorotec plus (етилен-тетрафторетиленова плівка), алюмінієвою кришкою та червоним відкидним ковпачком, що містить 8 мл концентрату.

В кожній коробці міститься по одному флакону.

6.6 Особливі заходи безпеки при поводженні з препаратом та його утилізації

Доцетаксел є протипухлинним засобом, і слід дотримуватись обережності під час роботи з ним та приготування розчинів Доцетакселу Аккорд, як і з іншими потенційно токсичними сполуками. Рекомендується використовувати рукавички.

Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на шкіру, негайно та ретельно промийте її водою з милом. Якщо концентрат або розчин для інфузій Доцетаксел Аккорд потрапив на слизові оболонки, негайно та ретельно промийте їх водою.

Підготовка до внутрішньовенного введенняПриготування розчину для інфузії

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ інші лікарські засоби доцетакселу, що складаються з 2-х флаконів (концентрату та розчинника) з цим лікарським засобом, який містить лише 1 флакон концентрату. Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрат для розчину для інфузій, НЕ потребує попереднього розведення розчинником і готовий до додавання до інфузійного розчину.

Кожен флакон призначений для одноразового застосування і повинен бути використаний негайно.

Якщо флакони зберігаються в холодильнику, перед застосуванням витримайте необхідну кількість коробок Доцетакселу Аккорд, концентрату для розчину для інфузій, при температурі нижче 25°C протягом 5-ти хвилин. Для введення необхідної дози пацієнту може знадобитися більше одного флакона Доцетакселу Аккорд, концентрату для розчину для інфузій. Асептично наберіть необхідну кількість Доцетакселу Аккорд, концентрату для розчину для інфузій, за допомогою калібрувального шприца з голкою 21G.

У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд 20 мг/1 мл концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл.

Необхідну кількість препарату Доцетаксел Аккорд концентрату для розчину для інфузій, слід за один раз (одним рухом поршня) ввести в пакет для інфузій місткістю 250 мл, що містить 5 % розчин глюкози або розчин натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9 %).

Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 190 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.

Dr. I. J. Galovetskyi

Bez

Перемішайте вміст інфузійного пакету вручну, похитуючи його.

Розчин в інфузійному пакеті слід використати протягом 6 годин при температурі нижче 25°C, причому цей проміжок часу включає одноденну інфузію пацієнту.

Як і для всіх засобів для парентерального введення, перед застосуванням інфузійний розчин Доцетакселу Аккорд слід візуально перевірити, а розчини, що містять осад, слід утилізувати.

Розчин для інфузій доцетакселу перенасичений і, отже, з часом може кристалізуватися. Якщо з'являються кристали, розчин більше не можна використовувати, і його слід утилізувати.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У. / Accord Healthcare S.L.U.
 Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н
 Едіфіці Ест 6-й поверх, 08039 Барселона, Іспанія /
 World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
 Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Spain

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

EU/1/12/769/001
 EU/1/12/769/002
 EU/1/12/769/003

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 22 травня 2012 р.
 Дата останньої перереєстрації: 23 лютого 2017 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

І. Л. Яковлевська

Бегларян
61

B. ULOTKA DLA PACJENTA

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Docetaxel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Docetaxel Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Docetaxel Accord
3. Jak stosować Docetaxel Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Docetaxel Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Docetaxel Accord i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to Docetaxel Accord, a jego nazwa powszechnie stosowana to docetaxel. Docetaxel jest substancją otrzymywaną z igieł cisu.

Docetaxel należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych taksoidami.

Docetaxel Accord jest przepisywany przez lekarza do leczenia raka piersi, szczególnych postaci raka płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca), raka gruczołu krokowego, raka żołądka lub raka głowy i szyi:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi docetaxel może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną lub trastuzumabem, lub kapecytabiną,
- w leczeniu wczesnego stadium raka piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych docetaxel może być podawany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem,
- w leczeniu raka płuca docetaxel może być podawany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z cisplatyną,
- w leczeniu raka gruczołu krokowego docetaxel podawany jest w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem,
- w leczeniu raka żołądka z przerzutami docetaxel podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem,
- w leczeniu raka głowy i szyi docetaxel podawany jest w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Docetaxel Accord

Kiedy nie stosować leku Docetaxel Accord:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na docetaxel lub którykolwiek z pozostałych składników leku Docetaxel Accord (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli liczba białych krwinek jest za mała
- w ciężkiej niewydolności wątroby.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku Docetaxel Accord zostaną przeprowadzone badania krwi, aby sprawdzić czy liczba komórek krwi i czynność wątroby są odpowiednie do podania leku Docetaxel Accord. W razie wystąpienia zaburzeń liczby białych krwinek, może dojść do związanej z tym gorączki lub zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę w szpitalu lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi ból lub tkliwość brzucha, biegunka, krwawienie z odbytu, krew w stolcu lub gorączka. Objawy te mogą być pierwszymi oznakami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej, która może doprowadzić do zgonu. Lekarz prowadzący powinien natychmiast je zdiagnozować.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceute szpitalnemu lub pielęgniarce. W przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w szczególności nieostrego widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić badania oczu oraz wzroku.

Jeśli u pacjenta występowała reakcja alergiczna podczas wcześniejszego leczenia paklitaksem należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceute szpitalnemu lub pielęgniarce.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceute szpitalnemu lub pielęgniarce jeśli pacjent ma problemy z sercem.

W przypadku wystąpienia ostrych objawów lub pogorszenia objawów ze strony płuc (gorączka, skrócenie oddechu lub kaszel) należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceute szpitalnemu lub pielęgniarce. Lekarz może zdecydować o natychmiastowym zaprzestaniu leczenia.

Jeden dzień przed podaniem leku Docetaxel Accord oraz jeden do dwóch dni po jego podaniu, zostanie zlecone leczenie profilaktyczne składające się z doustnych kortykosteroidów, takich jak deksametazon, w celu zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych. Działania niepożądane mogące wystąpić po wlewie dożylnym Docetaxel Accord to w szczególności reakcje alergiczne i zatrzymanie płynów (objawiające się swędzeniem rąk, stóp, nóg lub zwiększeniem masy ciała).

Podczas leczenia może być zalecone przyjmowanie leków utrzymujących prawidłową liczbę komórek krwi.

W trakcie leczenia lekiem Docetaxel Accord zgłaszano poważne problemy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczno rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP):

- objawy SJS/TEN mogą obejmować powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni.

- objawy AGEP mogą obejmować czerwoną, rozlegle łuszczącą się wysypkę z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka.

Jeśli wystąpią poważne reakcje skórne lub którakolwiek z reakcji wymienionych powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem opieki zdrowotnej.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przed rozpoczęciem stosowania leku Docetaxel Accord należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceute szpitalnemu lub pielęgniarce.

Docetaxel Accord zawiera alkohol. W przypadku uzależnienia od alkoholu, padaczki lub niewydolności wątroby należy ten fakt omówić z lekarzem. Patrz punkt "Lek Docetaxel Accord zawiera etanol (alkohol)" poniżej.

Lek Docetaxel Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że lek Docetaxel Accord lub inne leki mogą nie działać tak, jak należy się tego spodziewać albo może zwiększać się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ilość alkoholu obecna w leku może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Leku Docetaxel Accord NIE należy podawać w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Podczas leczenia kobieta nie powinna zajść w ciążę i musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, ponieważ docetaksel może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia docetakselem.

Jeśli docetaksel przyjmuje mężczyzna, to zaleca się, aby nie płodził dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia powinien także zasięgnąć porady w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ docetaksel może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Zawartość alkoholu w tym leku może zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Mogą wystąpić działania niepożądane tego leku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania maszyn (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Jeśli tak się stanie, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przed skonsultowaniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w szpitalu.

Lek Docetaxel Accord zawiera etanol (alkohol)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml zawiera

50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml zawiera

50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 1,58 g etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 40 ml piwa lub 17 ml wina.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml zawiera

50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 3,16 g etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 80 ml piwa lub 33 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku ciąży i karmienia piersią, a także u dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Zawartość alkoholu w tym leku może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy (tj. część układu nerwowego obejmującą mózgowie i rdzeń kręgowy).

3. Jak stosować Docetaxel Accord

Docetaxel Accord jest lekiem do podawania przez personel medyczny.

Zalecana dawka

Dawka zależy od masy ciała oraz od stanu ogólnego pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała w metrach kwadratowych (m²) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.

Sposób stosowania i droga podania

Docetaxel Accord jest podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie). Wlewu dożylnego, który trwa około jedną godzinę, dokonuje się w szpitalu.

Częstość stosowania

Wlewu dożylnego zwykle dokonuje się co 3 tygodnie.

Lekarz może zmienić dawkę i częstość podawania w zależności od wyników badań krwi, stanu ogólnego oraz reakcji pacjenta na leczenie lekiem Docetaxel Accord. W szczególności, należy poinformować lekarza w razie wystąpienia biegunki, owrzodzeń w jamie ustnej, uczucia drętwienia, uczucia klucia szpilkami lub igłami, gorączki oraz o wynikach badań krwi. Informacja taka pozwoli lekarzowi na podjęcie decyzji, czy potrzebne jest zmniejszenie dawki. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić się do lekarza w celu wyjaśnienia możliwego ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi po stosowaniu wyłącznie docetakselu są: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub krwinek białych, utrata włosów, nudności, wymioty, owrzodzenia w jamie ustnej, biegunka i zmęczenie.

W razie przyjmowania docetakselu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Podczas wlewu dożylnego w szpitalu mogą wystąpić następujące reakcje uczuleniowe (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie, odczyny skórne, swędzenie
- ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu
- gorączka lub dreszcze
- ból pleców
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Mogą wystąpić cięższe reakcje.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły reakcje uczuleniowe na paklitaksel, pacjent może także doświadczyć reakcji alergicznej na docetaksel, która może być bardziej nasilona.

Z tego powodu stan pacjenta będzie ściśle monitorowany podczas leczenia. Należy natychmiast poinformować personel szpitala, jeśli zaobserwuje się którykolwiek z tych objawów.

Pomiędzy wlewami dożylnymi docetakselu mogą wystąpić następujące objawy niepożądane, a częstość ich występowania może być różna, w zależności od przyjmowanego schematu leczenia:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (które są konieczne do zwalczania zakażeń) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi
- gorączka: w przypadku wzrostu temperatury należy natychmiast poinformować lekarza
- reakcje alergiczne jak opisane powyżej
- utrata apetytu (jadłowstręt)

- bezsenność
- uczucie drętwienia lub mrowienia oraz ból stawów lub mięśni
- ból głowy
- zmiana odczuwania smaku
- zapalenie oka lub nasilone łzawienie oczu
- obrzęk spowodowany przez nieprawidłowy odpływ chłonki
- duszność
- upośledzenie drożności nosa; zapalenie gardła i nosa; kaszel
- krwawienie z nosa
- owrzodzenie jamy ustnej
- rozstrój żołądka włączając nudności, wymioty oraz biegunkę, zaparcia
- ból brzucha
- niestrawność
- utrata włosów (w większości przypadków prawidłowy wzrost włosów powinien powrócić). W niektórych przypadkach (częstość nieznana) obserwowano trwałe łysienie.
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszew stóp, co może powodować łuszczenie się skóry (może to także wystąpić na ramionach, twarzy lub na tułowiu)
- zmiana koloru paznokci, które mogą następnie oddzielać się od łożyska
- ból mięśni, ból pleców lub ból kości
- zmiana cyklu lub brak miesiączki
- obrzęk rąk, stóp, kończyn dolnych
- zmęczenie lub objawy przypominające grypę
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
- zakażenie górnych dróg oddechowych

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- grzybica jamy ustnej
- odwodnienie
- zawroty głowy
- zaburzenia słuchu
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nierówne lub szybkie bicie serca
- niewydolność serca
- zapalenie przełyku
- suchość w ustach
- trudności lub ból podczas przełykania
- krwotok
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (konieczne jest regularne wykonywanie testów krwi)
- zwiększenie poziomu glukozy we krwi (cukrzyca)
- zmniejszenie stężenia potasu, wapnia i (lub) fosforanów we krwi.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- omdlenie
- odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania
- skrzepy krwi
- ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (rodzaje nowotworów krwi) mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób):

- zapalenie okrężnicy, jelita cienkiego, które mogą prowadzić do zgonu (częstość nieznana); perforacja jelita

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- śródmiąższowa choroba płuc (stan zapalny płuc powodujący kaszel oraz utrudnienia w oddychaniu. Stan zapalny płuc może także wystąpić u pacjentów, u których trapią docetakselem jest stosowana razem z radioterapią)
- zapalenie płuc (zakażenie płuc)
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie oraz pogrubienie w płucach wraz ze skróceniem oddechu). niewyraźne widzenie z powodu obrzęku siatkówki w oku (torbielowaty obrzęk płamki żółtej)
- zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitowej).
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz komorowy (objawiające się nieregularnym i (lub) szybkim biciem serca, ciężką dusznością, zawrotami głowy i (lub) omdleniami). Niektóre z tych objawów mogą być bardzo poważne. Jeśli tego typu objawy wystąpią, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia w miejscu poprzedniej reakcji
- chłoniak niezłazniczy (nowotwór wpływający na układ odpornościowy) i inne nowotwory mogą wystąpić u pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z niektórymi innymi terapiami przeciwnowotworowymi.
- zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno rozplywna naskórka (TEN) (powstawanie pęcherzy, złuszczenie się lub krwawienie z jakiegokolwiek części ciała (w tym z ust, oczu, jamy ustnej, nosa, narządów płciowych, dłoni lub stóp) z wysypką lub bez. Mogą wystąpić jednocześnie objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze lub bóle mięśni)
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (czerwona, rozlegle łuszcząca się wysypka z guzkami pod opuchniętą skórą (w tym fałdy skórne, tułów i kończyny górne) i pęcherzami, której towarzyszy gorączka).
- zespół rozpadu guza jest poważnym stanem ujawniającym się zmianami wyników badania krwi, w tym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforu i zmniejszeniem stężenia wapnia; z wystąpieniem objawów, takich jak drgawki, niewydolność nerek (zmniejszona ilość lub ciemne zabarwienie moczu) i zaburzenia rytmu serca. W takim przypadku należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- zapalenie mięśni (zapalenie mięśni – gorące, zaczerwienione i opuchnięte - co powoduje ból i osłabienie mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Docetaxel Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolkę po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolkę należy użyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie użyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

Lek należy zużyć natychmiast po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one przekraczać 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie wlewu pacjentowi.

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zaleceniami. Roztworu do infuzji nie wolono pozostawić w zestawie do infuzji dłużej niż przez maksymalnie 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze 25°C.

Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Docetaxel Accord

- Substancją czynną leku jest docetaksel. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu.
Jedna fiołka o pojemności 1 ml z koncentratem zawiera 20 mg docetakselu.
Jedna fiołka o pojemności 4 ml z koncentratem zawiera 80 mg docetakselu.
Jedna fiołka o pojemności 8 ml z koncentratem zawiera 160 mg docetakselu.
- Pozostałe składniki to: polisorbát 80, etanol bezwodny (patrz punkt 2) i kwas cytrynowy bezwodny.

Jak wygląda lek Docetaxel Accord i co zawiera opakowanie

Docetaxel Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml jest dostarczany w fiołce o objętości 5 ml z przezroczystego szkła zamkniętej gumowym korkiem typu „fluorotec plus” z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru pomarańczowego.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml jest dostarczany w fiołce o objętości 5 ml z przezroczystego szkła zamkniętej gumowym korkiem typu „fluorotec plus” z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru czerwonego.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml jest dostarczany w fiołce o objętości 10 ml z przezroczystego szkła zamkniętej gumowym korkiem typu „fluorotec plus” z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru czerwonego.

Wielkość opakowania:

Każde opakowanie zawiera jedną fiołkę z 1 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiołkę z 4 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiołkę z 8 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTU DOCETAXEL ACCORD KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI

Przed przystąpieniem do przygotowania roztworu do infuzji produktu Docetaxel Accord należy zapoznać się z całą treścią tej instrukcji.

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym

Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji - należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą produktu Docetaxel Accord koncentrat lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie zmyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji

Tego leku Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

Tego leku Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

Tego leku Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, NIE STOSOWAĆ z innymi lekami zawierającymi docetaxel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

Docetaxel Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozpuszczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

- Każda fiołka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiołka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiołka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przykładowo: aby uzyskać dawkę 140 mg docetakselu należy użyć 7 ml docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu.
- Należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, używając skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiołce Docetaxel Accord wynosi 20 mg/ml.

- Następnie koncentrat należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) do worka z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji. W razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.
- Worek z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, docetaksel w postaci roztworu do infuzji, przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę).

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.


Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

- Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie materiały medyczne używane podczas rozcieńczania i podawania produktu należy usuwać zgodnie z obowiązującymi standardowymi procedurami postępowania. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Jedna fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 80 mg docetakselu.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Jedna fiolka z 8 ml koncentratu zawiera 160 mg docetakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Każda fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 0,5 ml etanolu bezwodnego (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Każda fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 2 ml etanolu bezwodnego (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Każda fiolka z 8 ml koncentratu zawiera 4 ml etanolu bezwodnego (3,16 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaxel Accord w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Docetaxel Accord w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel Accord w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaxel Accord w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel Accord w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie:

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W przypadku

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecany schemat premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.4).

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecany schemat premedykacji jest doustny deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.

Gruczołakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)
W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³.

U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. i (lub) z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF.

U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m² pc. we wszystkich kolejnych cyklach (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



wynosiła $< 25\ 000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm³ i płytek do $> 100\ 000$ komórek/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu (patrz punkt 4.4).

Poniższa tabela przedstawia zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu patrz charakterystyki tych produktów leczniczych.

W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 – 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

Specjalne grupy pacjentów:

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi > 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy > 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Sposób podawania

Instrukcja przygotowania i podania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.2).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8).


Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczęcia leczenia docetakselem.

Reakcje skórne

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkt 4.2).

W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), martwicy toksycznie rozplywnej naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku płamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Wtórne nowotwory złośliwe


Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego

W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w przypadku hormonowrażliwego raka prostaty

Z 545 pacjentów leczonych docetakselem co 3 tygodnie w badaniu hormonowrażliwego raka prostaty (STAMPEDE), 296 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 48 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Więcej pacjentów w wieku ≥ 65 lat w grupie docetakselu zgłaszało reakcję nadwrażliwości, neutropenię, niedokrwistość, zatrzymanie płynów, duszność i zmiany w obrębie paznokci w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zwiększenie częstości nigdy nie osiągnęło 10% różnicy z ramieniem kontrolnym. U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami neutropenia, niedokrwistość, biegunka, duszność i zakażenia górnych dróg oddechowych były zgłaszane z większą częstością (przynajmniej o 10% większą).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła $\geq 10\%$ wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiole. Ilość alkoholu w jednej fiole odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina.

Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką.

Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zawartość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych produktów leczniczych.

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia znaczących interakcji pomiędzy nimi.

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkty 4.4). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach *in vivo*, badania *in vitro* wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, dokсорubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był o około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę.

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Karmienie piersią

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy jest wydzielany z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

Płodność

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

Dlatego zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn


Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawartość alkoholu obecna w tym produkcie leczniczym oraz działania niepożądane tego produktu mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku z powyższym należy ostrzec pacjentów o działaniach niepożądanych tego produktu leczniczego i potencjalnym wpływie danej ilości alkoholu i na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się także, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, jeśli podczas leczenia wystąpią u nich te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ($\geq 5\%$) odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).


W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły.

Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%)	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia (G4: 0,2%)	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków)		

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.




Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (ciężkie przypadki: 2,7%)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)	Zaparcia (ciężkie: 0,2%); ból brzucha (ciężki: 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki: 0,3%)	Zapalenie przełyku (ciężkie przypadki: 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%)	Bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki: 0,4%)	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 3%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m² pc.w monoterapii raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przypadki krwawienia związane z trombocytopenią w stopniu 3/4.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Zaburzenia układu nerwowego

U 35,3% pacjentów po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w monoterapii obserwowano odwracalność objawów neurotoksyczności. Objawy te ustępowały samoistnie w ciągu 3 miesięcy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: jeden przypadek nieodwracalnego łysienia po zaprzestaniu leczenia. W 73% odczyny skórne ustępowały w ciągu 21 dni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Średnia dawka skumulowana prowadząca do przerwania leczenia była większa niż 1 000 mg/m² pc., a średni czas do ustąpienia objawów zatrzymania płynów wynosił 16,4 tygodnia (od 0 do 42 tygodni). Początek umiarkowanego i ciężkiego zatrzymania płynów występuje później u pacjentów, u których zastosowano premedykację (średnia dawka skumulowana: 818,9 mg/m² pc.), w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano premedykacji (średnia dawka skumulowana: 489,7 mg/m² pc.). Jednakże zatrzymanie płynów występowało także u niektórych pacjentów podczas pierwszych kursów chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%)	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 7,8%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 91,7%); niedokrwistość (G3/4: 9,4%); gorączka neutropeniczna; trombocytopenia (G4: 0,8%)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); biegunka (G3/4: 6,2%); wymioty (G3/4: 5%); zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie przypadki: 0,4%); odczyny skórne (brak ciężkich przypadków)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 8,1%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); ból	Reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (< 2,5%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (< 1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (< 1%)


КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5,7%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%); trombocytopenia (G4:0,5%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 9,6%); wymioty (G3/4: 7,6%); biegunka (G3/4: 6,4%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%)	Zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); odczyny skórne (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie: 9,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); gorączka (G3/4: 1,2%)	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	
Badania diagnostyczne		G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 zwiększenie aktywności AlAT (1,3%)	G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%)

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); gorączka neutropeniczna (obejmuje gorączkę neutropeniczną i stosowanie antybiotyków) i neutropenia z posocznicą	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, ból głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica	
Zaburzenia oka	Nasilenie łzawienia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk chłonny	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból nosa i gardła, zapalenie nosa i gardła, duszność, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, rumień, wysypka, zmiany w obrębie paznokci	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, bóle pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból, objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni	Letarg
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Toksyczność hematologiczna była zwiększona u pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel, w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel w monoterapii (neutropenia w stopniu 3/4 – 32% w porównaniu z 22%, stosując kryteria wg NCI-CTC). Należy zwrócić uwagę, że dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z uwagi na fakt, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. powodował wystąpienie neutropenii u 97% pacjentów, u 76% w stopniu 4., w oparciu o nadir liczby komórek krwi. W grupie pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem zaobserwowano większą ilość przypadków neutropenii z gorączką/neutropenii z posocznicą niż w grupie pacjentów leczonych tylko docetakselem (23% w porównaniu z 17%).

Zaburzenia serca

Donoszono o wystąpieniu objawów niewydolności serca u 2,2% pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem, w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących sam docetaksel. W grupie pacjentów otrzymujących docetaksel jednocześnie z trastuzumabem 64% otrzymujących

КОПІЯ ВІРНА


Положаєнко І.І.



wcześniej antracyklinę jako leczenie adjuwantowe w porównaniu z 55% w grupie otrzymującej tylko docetaksel.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu raka piersi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kadydoza jamy ustnej (G3/4: < 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)	Trombocytopenia (G3/4: 3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1%); zmniejszenie apetytu	Odwodnienie (G3/4: 2%);
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); parestezje (G3/4: <1%)	Zawroty głowy; ból głowy (G3/4: <1%); neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)	Duszność (G3/4: 1%); kaszel (G3/4: <1%); krwawienie z nosa (G3/4: <1%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); biegunka (G3/4: 14%); nudności (G3/4: 6%); wymioty (G3/4: 4%); zaparcia (G3/4: 1%); ból brzucha (G3/4: 2%); niestrawność	Ból nadbrzusza; suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%) łysienie (G3/4: 6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)	Zapalenie skóry; wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); odbarwienie paznokci; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 2%); bóle stawów (G3/4: 1%)	Ból kończyny (G3/4: < 1%); ból pleców (G3/4: 1%);
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (G3/4: 3%); gorączka (G3/4: 1%); zmęczenie / osłabienie (G3/4: 5%); obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);	Letarg; ból
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała; G3/4 hiperbilirubinemia (9%)

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 3,3%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 32%); niedokrwistość (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%); zaburzenia smaku (G3/4: 0%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)

Zaburzenia serca		Oslabienie czynności lewej komory serca (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa (G3/4: 0%); duszność (G3/4: 0,6%); kaszel (G3/4: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 2,4%); biegunka (G3/4: 1,2%); zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła (G3/4: 0,9%); wymioty (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (niezbyt ciężkie)	Złuszczająca się wysypka (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów (G3/4: 0,3%); bóle mięśni (G3/4: 0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (G3/4: 3,9%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)	

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w miejscowo zaawansowanym lub hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego z przerzutami z zastosowaniem docetaxelu 75 mg/m² w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT (badanie STAMPEDE)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3-4: 12%); Niedokrwistość; Gorączka neutropeniczna (G3-4: 15%)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3-4: 1%)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.




Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne		Cukrzyca (G3-4: 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (G3: 1%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (\geq G3: 2%) ^a Ból głowy	Zawroty głowy
Zaburzenia oka		Rozmazany obraz
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (G3: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (G3: 1%); Kaszel (G3: 0%); Zakażenie górnych dróg oddechowych (G3: 1%)	Zapalenie gardła (G3: 0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3: 3%); Zapalenie jamy ustnej (G3: 0%); Zaparcia (G3: 0%); Nudności (G3: 1%); Niestrawność; Ból brzucha (G3: 0%); Wzdęcia	Wymioty (G3: 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3: 3%) ^a Zmiany w obrębie paznokci (G3: 1%)	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3-4: 2%); Objawy grypopodobne (G3: 0%); Osłabienie (G3: 0%); Zatrzymanie płynów	Gorączka (G3: 1%); Kandydoza jamy ustnej; Hipokalcemia (G3: 0%); Hipofosfatemia (G3-4: 1%); Hipokaliemia (G3: 0%)

^a Z badania GETUG AFU15

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805) – dane zbiorcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
--	-------------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 2,4%); infekcja w przebiegu neutropenii (G3/4: 2,6%)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 3,0%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocytopenia (G3/4: 1,6%); gorączka neutropeniczna (G3/4: NA)		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 1,5%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: <0,1%)	Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%);	Omdlenie (G3/4: 0%); neurotoksyczność (G3/4: 0%); senność (G3/4: 0%)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (G3/4: <0,1%)	Zwiększone łzawienie (G3/4: <0,1%);	
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%)	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)	Niedociśnienie (G3/4: 0%); zapalenie żył (G3/4: 0%)	Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel (G3/4: 0%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 5,0%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6,0%); wymioty (G3/4: 4,2%); biegunka (G3/4: 3,4%); zaparcia (G3/4: 0,5%)	Ból brzucha (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (utrzymujące się: <3%); zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); bóle stawów (G3/4: 0,2%)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (G3/4: NA)		

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (G3/4: 10,0%); gorączka (G3/4: NA); obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała (G3/4:0%); zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z leczeniem uzupełniającym docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem, u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805)

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TAX 316, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 84 pacjentów (11,3%) w ramieniu TAC i 15 pacjentów (2%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 10 pacjentów w ramieniu TAC (1,3%) i 2 pacjentów w ramieniu FAC (0,3%).

W badaniu GEICAM 9805, obwodowa neuropatia czuciowa zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 10 pacjentów (1,9%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obwodowa neuropatia czuciowa utrzymywała się u 3 pacjentów w ramieniu TAC (0,6%) i 1 pacjenta w ramieniu FAC (0,2%).

Zaburzenia serca

W badaniu TAX 316, u 26 pacjentów (3,5%) w ramieniu TAC i 17 pacjentów (2,3%) w ramieniu FAC wystąpiła zastoinowa niewydolność serca. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego w każdym ramieniu badania zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia. Dwóch pacjentów w ramieniu TAC i 4 pacjentów w ramieniu FAC zmarło z powodu niewydolności serca.

W badaniu GEICAM 9805, u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu FAC rozwinęła się w okresie obserwacji zastoinowa niewydolność serca. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), zastoinowej niewydolności serca nie odnotowano u żadnego pacjenta w ramieniu TAC i 1 pacjent w ramieniu TAC zmarł z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Zastoinowa niewydolność serca utrzymywała się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu TAX 316, łysienie utrzymujące się przez okres obserwacji po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 687 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (92,3%) i u 645 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (87,6%). Pod koniec okresu obserwacji (rzeczywista mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), łysienie utrzymywało się u 29 pacjentów w ramieniu TAC (3,9%) i 16 pacjentów w ramieniu FAC (2,2%).

W badaniu GEICAM 9805, łysienie zaczęło się w okresie leczenia i utrzymywało się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 49 pacjentów (9,2%) w ramieniu TAC i 35 pacjentów (6,7%) w ramieniu FAC. Łysienie lub nasilenie łysienia związane z rozpoczęciem podawania badanego leku, w okresie obserwacji wystąpiło u 42 pacjentów (7,9%) w ramieniu TAC i 30 pacjentów (5,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), łysienie utrzymywało się u 3 pacjentów (0,6%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu TAX 316, brak miesiączki który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, zgłoszono u 202 z 744 pacjentek (27,2%) w ramieniu TAC i u 125 z 736 pacjentek (17,0%) w ramieniu FAC. Brak miesiączki utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat) u 121 z 744 pacjentek (16,3%) w ramieniu TAC i 86 pacjentek (11,7%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805, brak miesiączki zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia u 18 pacjentek (3,4%) w ramieniu TAC i u 5 pacjentek (1,0%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), brak miesiączki utrzymywał się u 7 pacjentek w ramieniu TAC (1,3%) i 4 pacjentek w ramieniu FAC (0,8%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TAX 316, obrzęk obwodowy, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 119 z 744 pacjentów (16,0%) w ramieniu TAC i 23 z 736 pacjentów (3,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk obwodowy utrzymywał się u 19 pacjentów (2,6%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,5%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii obserwowano u 11 z 744 pacjentów (1,5 %) w ramieniu TAC i 1 z 736 pacjentów (0,1%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 6 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,1%) w ramieniu FAC.

W badaniu TAX 316 astenię, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się podczas okresu obserwacji po zakończeniu chemioterapii, obserwowano u 236 z 744 pacjentów (31,7%) w ramieniu TAC i 180 z 736 pacjentów (24,5%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat), astenia utrzymywała się u 29 pacjentów (3,9%) w ramieniu TAC i 16 pacjentów (2,2%) w ramieniu FAC.

W badaniu GEICAM 9805 obrzęk obwodowy zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy), obrzęk obwodowy nie występował u żadnego pacjenta (0%) w ramieniu TAC i utrzymywał się u 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC. Obrzęk limfatyczny, który zaczął się w okresie leczenia i utrzymywał się podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wystąpił u 5 pacjentów (0,9 %) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, obrzęk limfatyczny utrzymywał się u 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu TAC i 1 pacjenta (0,2%) w ramieniu FAC.

Astenia, która zaczęła się w okresie leczenia i utrzymywała się przez okres obserwacji po zakończeniu leczenia, wystąpiła u 12 pacjentów (2,3%) w ramieniu TAC i 4 pacjentów (0,8%) w ramieniu FAC. Pod koniec okresu obserwacji, astenia utrzymywała się u 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu TAC i 2 pacjentów (0,4%) w ramieniu FAC.

Ostra białaczka/zespoły mielodysplastyczne

Po 10-letnim okresie obserwacji w badaniu TAX 316, ostrą białaczkę stwierdzono u 3 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (0,4%) i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (0,1%). Jeden pacjent (0,1%) z ramienia TAC i 1 pacjent (0,1%) z ramienia FAC zmarł z powodu ostrej białaczki szpikowej podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 8 lat). Zespoły mielodysplastyczne stwierdzono u 2 z 744 pacjentów w ramieniu TAC (0,3%) i u 1 z 736 pacjentów w ramieniu FAC (0,1%).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Po 10 letnim okresie obserwacji w badaniu GEICAM 9805 ostrą białaczkę stwierdzono u 1 z 532 (0,2%) pacjentów w ramieniu TAC. Nie odnotowano przypadków ostrej białaczki u pacjentów w ramieniu FAC. W obu grupach u żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu mielodysplastycznego.

Powikłania związane z neutropenią

Poniższa tabela pokazuje, że częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF, po tym jak stała się ona obowiązkowa w ramieniu TAC - badanie GEICAM.

Powikłania związane z neutropenią u pacjentów otrzymujących TAC, z lub bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (GEICAM 9805)

	Bez pierwotnej profilaktyki G-CSF (n=111) n (%)	Z pierwotną profilaktyką G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (w stopniu 4.)	104 (93,7)	135 (32,1)
Gorączka neutropeniczna	28 (25,2)	23 (5,5)
Zakażenie z neutropenią	14 (12,6)	21 (5,0)
Zakażenie z neutropenią (w stopniu 3.-4.)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia z neutropenią; zakażenia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka		Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	Zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku/dysfagia/bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%)	Wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%);	

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
	zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 17,2% oraz 13,5% pacjentów, niezależnie od stosowania G-CSF. G-CSF stosowano w celu wtórnej profilaktyki u 19,3% pacjentów (10,7% cykli). Gorączka neutropeniczna i zakażenie w przebiegu neutropenii występowały odpowiednio u 12,1% i 3,4% pacjentów, otrzymujących profilaktycznie G-CSF oraz u 15,6% i 12,9% pacjentów nieotrzymujących profilaktycznie G-CSF (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu raka głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 6,3%); zakażenie z neutropenią		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 76,3%); niedokrwistość (G3/4: 9,2); trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 0,6%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie; zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)	Zaburzenia rytmu (G3/4: 0,6%)
Zaburzenia naczyniowe		Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)	

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 0,6%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); biegunka (G3/4: 2,9%); wymioty (G3/4: 0,6%)	Zaparcia; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); ból brzucha; niestrawność; krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 10,9%)	Wysypka ze świądem; suchość skóry; złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 3,4%); gorączka (G3/4: 0,6%); zatrzymanie płynów; obrzęk		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	

- Chemioterapia indukcyjna a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (G3/4: 3,6%)	Zakażenie z neutropenią	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G3/4: 83,5%); niedokrwistość (G3/4: 12,4%); trombocytopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia z gorączką	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)	Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia oka		Zwiększone łzawienie	Zapalenie spojówek

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane	Niezbyt częste działania niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika	Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu (G3/4: 2,0%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyńiowe			Zaburzenia żyłne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 13,9%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); wymioty (G3/4: 8,4%); biegunka (G3/4: 6,8%); zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); zaparcie (G3/4: 0,4%)	Niestrawność (G3/4: 0,8%); ból brzucha (G3/4: 1,2%); krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (G3/4: 4,0%); wysypka ze świądem	Suchość skóry; złuszczenie się skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg (G3/4: 4,0%); gorączka (G3/4: 3,6%); zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); obrzęk (G3/4: 1,2%)		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie masy ciała

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (częstość nieznana), w tym chłoniaka nieziarniczego, w związku ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny (niezbyt często) w głównych badaniach klinicznych dotyczących raka piersi ze schematem leczenia TAC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Raportowano reakcje nadwrażliwości na docetaksel (częstość nieznana) u pacjentów, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

Zgłaszano rzadkie przypadki działania ototoksycznego, upośledzenia słuchu i (lub) utraty słuchu.

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurcz komorowy (częstość nieznana), czasami prowadzący do zgonu, u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem.

Zaburzenia naczyńiowe

Zgłaszano rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko zgłaszano przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, z ryzykiem zgonu (częstość nieznana).

Zgłaszano rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, w tym zapalenia jelit oraz perforacji żołądka lub jelit. Zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po podaniu docetakselu występował skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy i ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki trwałego łysienia (o nieznannej częstości).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i zaburzeń czynności nerek. W około 20% tych przypadków nie występowały czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek, takie jak jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Obserwowano ponowne reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (częstość nieznana) w miejscach poprzedniego wynaczynienia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu docetakselu w innym miejscu).

Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki zaburzeń równowagi elektrolitowej. Zgłaszano przypadki występowania hiponatremii w większości związanej z odwodnieniem, wymiotami oraz zapaleniem płuc. Zaobserwowano hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię, zwykle związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a w szczególności z biegunką. Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, potencjalnie śmiertelne (częstość nieznana).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki zapalenia mięśni podczas stosowania docetakselu (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Rak piersi

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem: leczenie uzupełniające

Pacjenci z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316)

Dane pochodzące z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z leczenia uzupełniającego docetakselem pacjentów w wieku 18-70 lat z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i KPS \geq 80%. Po stratyfikacji w zależności od ilości zajętych węzłów chłonnych (1-3, 4+), 1491 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących albo docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawany 1 godzinę po podaniu doksorubicyny w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² pc. (grupa TAC), albo doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc., po czym fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² pc. (grupa FAC). Oba schematy leczenia stosowano jeden raz, co 3 tygodnie przez 6 cykli. Docetaksel podawano w postaci 1-godzinnego wlewu, wszystkie pozostałe produkty lecznicze podawano we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa, pierwszego dnia. Jako wtórną profilaktykę pacjentom, u których wystąpiła neutropenia powikłana (z gorączką neutropeniczną, przedłużającą się neutropenią lub zakażeniem) podawano G-CSF. Pacjentom w grupie otrzymującej TAC podawano profilaktycznie cyprofloksacynę doustnie w dawce 500 mg (dwa razy na dobę) lub inny odpowiedni antybiotyk, przez 10 kolejnych dni, rozpoczynając 5. dnia każdego cyklu. W obu grupach po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) progesteronowymi otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę przez okres aż do 5 lat. Uzupełniające leczenie napromienianiem zalecano zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji prowadzących badania i otrzymywało je 69% pacjentów przyjmujących TAC i 72% pacjentów otrzymujących FAC. Wykonano dwie analizy pośrednie i jedną analizę końcową. Pierwszą analizę pośrednią zaplanowano na 3 lata od daty, kiedy wykonano połowę włączenia do badania. Drugą analizę pośrednią wykonano po 400 przypadkach przeżycia bez nawrotu choroby (DFS), które zostały zarejestrowane ogólnie, co doprowadziło do średniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 55 miesięcy. Kończącą analizę wykonano, gdy wszyscy pacjenci zgłosili się na wizytę kontrolną po 10-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (chyba, że wystąpiło u nich przeżycie bez nawrotu choroby lub pacjenci zmarli przed okresem obserwacji po zakończeniu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez nawrotu choroby (DFS) a drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS).

Kończącą analizę wykonano z rzeczywistym średnim okresem obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącym do 96 miesięcy. Wykazano istotnie dłuższe przeżycie bezobjawowe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC. Ryzyko wznów w okresie 10 lat obserwacji było mniejsze u pacjentów otrzymujących schemat leczenia TAC w porównaniu z pacjentami z grupy FAC (39% w porównaniu z 45%), tj. bezwzględna różnica ryzyka zmniejszona o 6% ($p = 0,0043$). Całkowite przeżycie w 10-letniej obserwacji było istotnie dłuższe w grupie TAC w porównaniu z grupą FAC (76% w porównaniu z 69%), tj. bezwzględna różnica zgonu zmniejszona o 7% ($p = 0,002$). Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

Ogólnie, wyniki badania wskazują na pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka dla schematu TAC w porównaniu ze schematem FAC.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC analizowano zgodnie z prospektywnie określonymi głównymi czynnikami ryzyka:

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)			Całkowity czas przeżycia (OS)		
		Współcz. ryzyka*	95%CI	p =	Współcz. ryzyka*	95%CI	p =

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Liczba węzłów zajętych							
Całkowita	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC związany jest z dłuższym czasem przeżycia bez objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia w porównaniu ze schematem FAC.

Pacjenci z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii (GEICAM 9805)

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania potwierdzają korzyść z zastosowania docetakselu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, którzy kwalifikują się do otrzymania chemioterapii.

1060 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., podawanej 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (539 pacjentów w ramieniu TAC), lub dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. podawanej po fluorouracylu w dawce 500 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc. (521 pacjentów w ramieniu FAC) w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby według kryteriów klasyfikacji St. Gallen 1998 (wielkość guza > 2 cm i (lub) guz bez receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) i (lub) wysoki stopień złośliwości histologicznej/jądrowej guza (stopień 2. do 3.) i (lub) wiek pacjentów < 35 lat). Oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie w 6 cyklach. Docetaksel był podawany jako 1-godzinny wlew, wszystkie inne produkty lecznicze były podawane dożylnie w 1. dniu co trzy tygodnie. Pierwotna profilaktyka z zastosowaniem G-CSF stała się obowiązkowa w ramieniu TAC po randomizowaniu 230 pacjentów. Częstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią w stopniu 4. zmniejszyła się u pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF (patrz punkt 4.8). Po ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci w obu ramionach badania, z dodatnią obecnością receptora dla estrogenu (ER+) i (lub) progesteronu (PgR+) w guzie, otrzymywali tamoksyfen w dawce 20 mg raz na dobę przez okres do 5 lat. Leczenie uzupełniające radioterapią było podawane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w instytucjach uczestniczących w badaniu i zostało zastosowane u 57,3% pacjentów otrzymujących TAC i u 51,2% pacjentów otrzymujących FAC.

Przeprowadzono główną i zaktualizowaną analizę. Analiza główna została wykonana, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów wynosił więcej niż 5 lat (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 77 miesięcy). Zaktualizowana analiza została przeprowadzona, gdy okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla wszystkich pacjentów (oprócz pacjentów, którzy doświadczyli okresu przeżycia bez nawrotu choroby lub przestali podlegać obserwacji) wyniósł 10 lat (mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 10 lat i 5 miesięcy). Głównym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był okres przeżycia bez nawrotu choroby. Drugim punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był całkowity czas przeżycia (OS).

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby w ramieniu TAC w porównaniu do ramienia FAC. U pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 32% w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 16,5%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Dane dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby były nieistotne statystycznie, ale wykazywały pozytywny trend w kierunku leczenia schematem TAC.

Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy całkowity czas przeżycia (OS) był także dłuższy w ramieniu TAC, u pacjentów leczonych schematem TAC ze

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



zmniejszeniem ryzyka zgonu o 24%, w porównaniu z FAC (współczynnik ryzyka = 0,76; 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Jednakże rozłożenie OS nie różniło się istotnie między dwiema grupami. Dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 10 lat i 5 miesięcy, u pacjentów leczonych schematem TAC stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (współczynnik ryzyka = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Wskaźnik przeżycia wynosił 93,7% w ramieniu TAC i 91,4% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 8 lat oraz 91,3% w ramieniu TAC i 89% w ramieniu FAC dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącego 10 lat.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka dla schematu TAC w porównaniu do schematu FAC nie zmienił się.

Podgrupy pacjentów leczonych schematem TAC, w analizie głównej przeanalizowano zgodnie z prospektywną oceną głównych czynników prognostycznych (dla mediany okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynoszącej 77 miesięcy) (patrz tabela poniżej):

Analizy podgrupy – Badanie dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych
(Analiza zgodna z zamiarem leczenia)

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów w grupie TAC	Przeżycie bez nawrotu choroby (DFS)	
		Współczynnik ryzyka*	95% CI
Ogółem	539	0,68	0,49-0,93
1.kategoria wiekowa			
< 50 lat	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 lat	279	0,67	0,43-1,05
2.kategoria wiekowa			
< 35 lat	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 lat	497	0,73	0,52-1,01
Status receptorów hormonalnych			
Negatywny	195	0,7	0,45-1,1
Pozytywny	344	0,62	0,4-0,97
Rozmiar guza			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Stopień złośliwości histologicznej			
Stopień 1. (włączając stopień nieoszacowany)	64	0,79	0,24-2,6
Stopień 2.	216	0,77	0,46-1,3
Stopień 3.	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauzalny			
Przed menopauzą	285	0,64	0,40-1
Po menopauzie	254	0,72	0,47-1,12

* współczynnik ryzyka (TAC/FAC) mniejszy niż 1 wskazuje, że schemat TAC jest związany z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu choroby w porównaniu ze schematem FAC.

Przeprowadzone analizy podgrup badawczych dotyczące przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów spełniających kryteria wg klasyfikacji St. Gallen 2009 - (populacja ITT) zostały przedstawione poniżej:

	TAC	FAC	Współczynnik ryzyka (TAC/FAC)	
Podgrupy	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	wartość p.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

Spełnia kryteria odnośnie wskazania do zastosowania chemioterapii ^a				
Nie	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Tak	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid

CI = przedział ufności; ER = receptor estrogenowy

PR = receptor progesteronowy

^a guz bez receptora ER/PR lub guz III stopnia histologicznego lub wielkość guza > 5 cm

Współczynnik ryzyka został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z grupą leczoną jako czynnikiem.

Docetaksel w monoterapii

Przeprowadzono 2 porównawcze badania randomizowane III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi z przerzutami: 326 pacjentów po niepowodzeniu leczenia produktami alkilującymi i 392 pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. W badaniach tych docetaksel stosowany był w zalecanej dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie.

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami alkilującymi, porównywano docetaksel z doksorubicyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Docetaksel powodował większy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 52% i 37%, p = 0,01) i krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 12 tygodni i 23 tygodnie, p = 0,007). Nie wpływał jednak na ogólny czas przeżycia (docetaksel - 15 miesięcy, doksorubicyna - 14 miesięcy, p = 0,38) ani na czas do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia (docetaksel - 27 tygodni, doksorubicyna - 23 tygodnie, p = 0,54). Przerwano leczenie u trzech pacjentów (2%) otrzymujących docetaksel - z powodu zatrzymania płynów oraz u 15 pacjentów otrzymujących doksorubicynę (9%) - z powodu kardiotoxyczności (w tym trzy przypadki zakończone zgonem z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, porównywano skuteczność leczenia docetaksem z leczeniem skojarzonym mitomycyną C i winblastyną (stosowanymi w dawkach odpowiednio: 12 mg/m² pc. co 6 tygodni i 6 mg/m² pc. co 3 tygodnie). W grupie leczonej docetaksem zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (który wynosił odpowiednio 33% i 12%, p < 0,0001), dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby (wynosił odpowiednio 19 tygodni i 11 tygodni, p = 0,0004) oraz dłuższy ogólny czas przeżycia (wynosił odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy, p = 0,01).

Podczas tych dwóch badań III fazy profil bezpieczeństwa stosowania docetakselu był zgodny z obserwowanym podczas badań II fazy (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące docetaksel w monoterapii z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów, których wcześniejsze leczenie zawierało antracyklinę. Całkowita liczba 449 pacjentów została włączona do grupy otrzymującej albo docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, albo do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 3 godziny. Obydwa schematy leczenia podawano co 3 tygodnie. Nie wpływając na główny punkt końcowy, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (32% w porównaniu z 25%; p = 0,10), docetaksel wydłużał średni czas do wystąpienia progresji (24,6 tygodnia w porównaniu z 15,6 tygodnia; p < 0,01) i średni czas przeżycia (15,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca; p = 0,03).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Więcej działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 obserwowano po stosowaniu docetakselu w monoterapii (55,4%) w porównaniu do paklitakselu (23,0%).

Docetaksel w chemioterapii skojarzonej z dokсорubicyną

Przeprowadzono jedno, duże randomizowane badanie III fazy, obejmujące 429 uprzednio nieleczonych pacjentek z chorobą przerzutową, którym podawano dokсорubicynę w dawce 50 mg/m² pc. w skojarzeniu z docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. (grupa badana), w porównaniu z dokсорubicyną podawaną w dawce 60 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (grupa kontrolna). W obydwu grupach stosowano leczenie w cyklach, co 3 tygodnie.

- Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, $p = 0,0138$. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła odpowiednio 37,3 tygodnia (33,4 - 42,1; przedział ufności 95%) w grupie badanej oraz 31,9 tygodnia (27,4 - 36,0; przedział ufności 95%) w grupie kontrolnej.
- Ogólny odsetek odpowiedzi był statystycznie znamienne większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, $p = 0,009$ i wynosił 59,3% (52,8 – 65,9; przedział ufności 95%) w grupie badanej oraz 46,5% (39,8 – 53,2; przedział ufności 95%) w grupie kontrolnej.


W wyżej omawianym badaniu, stwierdzano większą częstość występowania w grupie badanej niż w grupie kontrolnej następujących działań niepożądanych: ciężka neutropenia (odpowiednio 90% i 68,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 33,3% i 10%), zakażenia (odpowiednio 8% i 2,4%), biegunka (odpowiednio 7,5% i 1,4%), astenia (odpowiednio 8,5% i 2,4%) i ból (odpowiednio 2,8% i 0%). Z drugiej strony, w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną stwierdzano częstsze występowanie ciężkiej niedokrwistości (odpowiednio 15,8% i 8,5%) oraz częste występowanie ciężkiej kardi toksyczności: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 3,8% i 2,8%), zmniejszenie całkowitej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVE, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 20\%$ (odpowiednio 13,1% i 6,1%) oraz zmniejszenie całkowitej wartości LVEF $\geq 30\%$ (odpowiednio 6,2% i 1,1%). W grupie badanej wystąpił jeden zgon z powodu kardi toksyczności (zastoinowa niewydolność serca), a w grupie kontrolnej zanotowano cztery zgony (u jednej pacjentki z powodu wstrząsu septycznego, a u trzech pacjentek z powodu zastoinowej niewydolności serca).

W obu grupach, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Naukowych Badań Terapii Chorób Nowotworowych (EORTC, ang. *European Organization for Research into the Treatment of Cancer*) była porównywalna i nie zmieniała się w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem badano u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazywał nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Stu osiemdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej docetaksel (100 mg/m² pc.) z trastuzumabem lub bez; 60% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin. Docetaksel z trastuzumabem wykazywał skuteczność, niezależnie od tego czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie adjuwantowe antracyklinami, czy też nie stosowano tego leczenia. W badaniu tym wykorzystano jako główną metodę immunohistochemiczną (IHC), ukierunkowaną na wykazanie dodatniego stanu receptora HER2. Mniejszą część pacjentów badano techniką hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH). U 87% pacjentów stwierdzono stan choroby określany jako ICH 3+, a u 95% pacjentów uczestniczących w badaniu – jako ICH 3+ i (lub) FISH dodatni. Dane na temat skuteczności podsumowano w poniższej tabeli:

Parametr	Docetaksel i trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Współczynnik odpowiedzi	61%	34%

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

(CI 95%)	(50-71)	(25-45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) (CI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana TTP (miesiące) (CI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (CI 95%)	30,5 ² (26,8-nw)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = czas wolny od progresji (*time to progression*): „nw” wskazuje, że nie można było wyznaczyć lub czas nie został jeszcze osiągnięty.

¹Pełna analiza (*intent-to-treat*)

²Oszacowana mediana czasu przeżycia

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, w którym stosowano docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia chemioterapią cytotoksyczną, włączając stosowanie antracyklin. W badaniu tym wybrano losowo 255 pacjentek do leczenia docetaksem (w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie) i kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z następującą po tym 1-tygodniową przerwą). Natomiast 256 pacjentek wybrano do grupy leczonej docetaksem w monoterapii (w dawce 100 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie, w której stosowano docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną ($p = 0,0126$). Mediana czasu przeżycia wynosiła 442 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 352 dniami (w grupie docetaksel w monoterapii). Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (wg oceny badacza) w obu randomizowanych grupach wynosił odpowiednio 41,6% (w grupie otrzymującej docetaksel i kapecytabinę) i 29,7% (w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii); $p = 0,0058$. Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie pacjentek leczonych docetaksem w skojarzeniu z kapecytabiną ($p < 0,0001$). Średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 186 dni (w grupie docetaksel + kapecytabina) w porównaniu z 128 dniami (docetaksel w monoterapii).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci uprzednio leczeni chemioterapią z radioterapią lub bez radioterapii

W badaniu III fazy, u pacjentów uprzednio leczonych, oceniany czas do wystąpienia progresji wynosił odpowiednio 12,3 tygodni i 7 tygodni, a ogólny czas przeżycia był statystycznie znacząco dłuższy w grupie osób otrzymujących docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą osób leczonych wg najlepszych uznanych standardów leczenia paliatywnego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Odsetek czasu przeżycia po 1. roku był także znacząco dłuższy u pacjentów leczonych docetaksem (40%) w porównaniu z grupą leczoną wg BSC (16%). Zużycie leków przeciwbólowych z grupy morfiny ($p < 0,01$), leków przeciwbólowych niemorficznych ($p < 0,01$), innych leków związanych z chorobą ($p = 0,06$) oraz stosowanie radioterapii ($p < 0,01$) było mniejsze w grupie pacjentów leczonych docetaksem w dawce 75 mg/m² pc. w porównaniu z grupą leczoną wg standardów BSC. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie u ocenianych pacjentów wynosił 6,8%, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 26,1 tygodnia.

Docetaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią

W badaniu III fazy spośród 1218 pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC, ang. *Non Small Cell Lung Cancer*) w stadium IIIB lub IV ze stanem ogólnym wg skali Karnofsky (KPS, ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszącym 70% lub więcej, którzy nie otrzymywali dotąd chemioterapii w tym wskazaniu, wybrano chorych do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, po którym następnie podawano cisplatynę (Cis) w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 – 60 min co 3 tygodnie.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 6 mg/ml•min.) podawaną przez 30 - 60 min co 3 tygodnie. Druga grupa otrzymywała winorelbina (V) w dawce 25 mg/m² pc. podawaną przez 6 - 10 min w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu, po której podawano cisplatinę w dawce 100 mg/m² pc. każdego pierwszego dnia cyklu leczenia powtarzane co 4 tygodnie.

Dane dotyczące czasu przeżycia, średniego czasu do wystąpienia progresji oraz odsetków odpowiedzi na leczenie przedstawia poniższa tabela:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiza statystyczna
Całkowity czas przeżycia (główny punkt końcowy):			
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	11,3	10,1	Współczynnik ryzyka: 1,122 [97,2% przedział ufności: 0,937; 1,342]*
Roczny czas przeżycia (%)	46	41	Różnice w leczeniu: 5,4%
2-letni czas przeżycia (%)	21	14	[95% przedział ufności: - 1,1; 12,0] Różnice w leczeniu: 6,2% [95% przedział ufności: 0,2; 12,3]
Mediana czasu do wystąpienia progresji (w tygodniach):	22,0	23,0	Współczynnik ryzyka: 1,032 [95% przedział ufności: 0,876; 1,216]
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (%):	31,6	24,5	Różnice w leczeniu: 7,1% [95% przedział ufności: 0,7; 13,5]

*: Właściwe przy wielokrotnych porównaniach i dostosowane do czynników stratyfikacyjnych w obrębie ocenianej grupy pacjentów (stadium choroby oraz obszar leczenia).

Wtórne punkty końcowe obejmowały zmiany bólu, ogólnego oszacowania jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) i zostały ocenione za pomocą Euro QoL-5D, oceny objawów klinicznych w skali oceniającej objawy raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) oraz oceny stanu ogólnego wg skali Karnofsky (KPS). Wyniki te potwierdziły wyniki głównych punktów końcowych.

Nie udowodniono równoważności, ani mniejszej skuteczności leczenia skojarzonego docetakselu z karboplatiną wobec leczenia referencyjnego VCis.

Rak gruczołu krokowego

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu III fazy (TAX327). Ogółem 1006 pacjentów z KPS \geq 60 przydzielono losowo do grup o następujących schematach leczenia:

- docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.
- docetaksel 30 mg/m² pc. podawane co tydzień przez pierwsze 5 tygodni, w 6-tygodniowym cyklu, przez 5 cykli.
- mitoksantron 12 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 10 cykli.

Wszystkie 3 schematy podawane były w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem podawanymi stale po 5 mg dwa razy na dobę.

Przeżycie całkowite u pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie było znamienne dłuższe w porównaniu z leczonymi mitoksantronem. Wydłużenie przeżycia obserwowane w ramieniu z docetaksem podawanym co tydzień nie było istotne statystycznie w porównaniu z ramieniem kontrolnym z mitoksantronem. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności w ramieniu z docetaksem w porównaniu z ramieniem kontrolnym streszczono w następującej tabeli:

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Punkt końcowy	Docetaksel co trzy tygodnie	Docetaksel co tydzień	Mitoksantron co trzy tygodnie
Liczba pacjentów	335	334	337
Mediana czasu przeżycia (miesiące) 95% CI	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
Współczynnik ryzyka 95% CI	0,761 (0,619-0,936)	0,912 (0,747-1,113)	- -
wartość p [†]	0,0094	0,3624	-
Liczba pacjentów	291	282	300
Współczynnik odpowiedzi PSA** (%) 95% CI	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
wartość p [*]	0,0005	< 0,0001	-
Liczba pacjentów	153	154	157
Współczynnik odpowiedzi bólowej (%) 95% CI	34,6 (27,1-42,4)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
wartość p [*]	0,0107	0,0798	-
Liczba pacjentów	141	134	137
współczynnik odpowiedzi współczynnik odpowiedzi ze strony guza wartość p [*]	12,1 (7,2-18,6) 0,1112	8,2 (4,2-14,2) 0,5853	6,6 (3,0-12,1) -

[†]Stratyfikowany test log-rank

*Próg istotności statystycznej = 0,0175

**PSA: antygen swoisty gruczołu krokowego

Biorąc pod uwagę fakt, że docetaksel podawany co tydzień wykazywał nieznacznie lepszy profil bezpieczeństwa niż docetaksel podawany co 3 tygodnie, jest możliwe że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia docetaksem podawanym co tydzień.

Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ogólnej jakości życia pomiędzy badanymi grupami.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

Badanie STAMPEDE

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego jednocześnie ze standardowym leczeniem (ADT) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego, oceniano w randomizowanym wielośrodkowym, wieloramiennym, wieloetapowym badaniu (MAMS) z jednolitymi fazami II / III (STAMPEDE - MRC PR08). Ogółem 1776 pacjentów płci męskiej zostało przydzielonych do ramion otrzymujących leczenie:

- Standardowe leczenie + docetaksel 75 mg/m², podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli
- Tylko standardowe leczenie

Docetaksel podawano według schematu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem 5 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły.

Wśród 1776 zrandomizowanych pacjentów 1086 (61%) miało przerzuty, 724 zrandomizowano do docetakselu w połączeniu ze standardową opieką, 362 otrzymało opiekę standardową jako jedyne postępowanie.

U tych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami, mediana całkowitego czasu przeżycia była znacznie dłuższa w grupach leczonych docetaksem niż w grupie z wyłącznie opieką standardową, z medianą całkowitego czasu przeżycia 19 miesięcy dłuższą po dodaniu docetakselu do standardowej opieki (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą kontrolną podsumowano w poniższej tabeli:

Skuteczność docetakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w ramieniu z opieką standardową w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



(STAMPEDE)

Punkt końcowy	Docetaksel + standard opieki	Standard opieki bez leku
Liczba pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami	362	724
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Skorygowany współczynnik ryzyka	0.76	
95% CI	(0.62-0.92)	
Wartość p ^a	0.005	
Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń ^b		
Mediana (miesiące)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
Wartość p ^a	< 0,001	

^a Wartość p obliczona na podstawie testu współczynnika wiarygodności i skorygowana dla wszystkich czynników stratyfikacji (z wyjątkiem centralnej i planowanej terapii hormonalnej) i stratyfikowana według okresu próbnego

^b Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń: czas od randomizacji do pierwszego dowodu co najmniej jednego z: progresja biochemiczna (zdefiniowana jako wzrost PSA o 50% powyżej najniższej wartości w ciągu 24 tygodni i powyżej 4 ng/ml i potwierdzona przez ponowne badanie lub leczenie); progresja choroby, w zakresie węzłów chłonnych lub odległe przerzuty; zdarzenia kostne; lub śmierć z powodu raka prostaty.


Badanie CHAARTED

Bezpieczeństwo i skuteczność docetakselu podawanego od początku leczenia przy pomocy supresji androgenowej (ADT) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oceniano w randomizowanym wielośrodkowym badaniu fazy III (WYKRES). Łącznie 790 pacjentów płci męskiej przydzielono do 2 grup leczenia.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² podawany od początku ADT, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli
- monoterapia ADT

Mediana całkowitego czasu przeżycia była istotnie dłuższa w grupie leczonej docetakselem niż w grupie przyjmującej jedynie ADT, a mediana całkowitego czasu przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa po dodaniu docetakselu do ADT (współczynnik ryzyka (HR) = 0,61, 95% przedział ufności (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Wyniki skuteczności lub ramienia z docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym podsumowano w poniższej tabeli:

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Skuteczność docetakselu i ADT w leczeniu pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami(CHAARTED)

Punkt końcowy	Docetaxel + ADT	ADT bez leku
Liczba pacjentów	397	393
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)		
Wszyscy pacjenci	57,6	44,0
95% CI Skorygowany współczynnik ryzyka	49,1-72,8	34,4-49,1
95% CI	0,61	--
Wartość p ^a	(0,47-0,80)	--
0,0003		--
Przeżycie wolne od progresji		
Mediana (miesiące)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
Wartość p [*]	P<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpowiedź** po 6 miesiącach – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego ^b		
Mediana (miesiące)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--
Czas do progresji klinicznej ^c		
Mediana (miesiące)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Skorygowany współczynnik ryzyka	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
Wartość p ^{a*}	<0,0001	--

^a Zmienne czasu do zdarzenia: stratyfikowany test log-rank.

Zmienne współczynnika odpowiedzi: dokładny test Fishera

^{*} Wartość p dla celów opisowych.

^{**} Odpowiedź PSA: odpowiedź antygeny specyficznego dla prostaty: poziom PSA <0,2 ng/ml zmierzony w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

^b Czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację = czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (tj. Zwiększenie objawowych przerzutów do kości, progresja według kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST) lub pogorszenie kliniczne z powodu raka według opinii Badacza), cokolwiek nastąpi pierwsze.

^c Czas do progresji klinicznej = czas od randomizacji do progresji klinicznej (tj. nasilenie objawów przerzutów do kości; progresja według RECIST; lub pogorszenie stanu klinicznego z powodu raka zgodnie z opinią badacza).

Gruczolakorak żołądka

Przeprowadzono wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne bez ślepej próby, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka okolicy wpustu żołądka, u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii w terapii przerzutów. Ogółem 445 pacjentów ze wskaźnikiem

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



KPS > 70 było leczonych albo docetakselem (T) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) w skojarzeniu z cisplatyną (C) (75 mg/m² pc. w pierwszej dobie) oraz 5-fluorouracylem (F) (750 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni) lub cisplatyną (100 mg/m² pc. w pierwszej dobie) i 5-fluorouracylem (1000 mg/m² pc. na dobę, przez 5 dni). Czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie w grupie TCF oraz 4 tygodnie w grupie CF. Średnia liczba cykli podawanych pacjentowi wynosiła 6 (zakres od 1 do 16) w grupie TCF w porównaniu z 4 (zakres od 1 do 12) w grupie CF. Podstawowym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP). Zmniejszenie ryzyka progresji wynosiło 32,1% i było związane ze znamienne dłuższym TTP (p = 0,0004) na korzyść grupy TCF. Całkowite przeżycie również było znamienne dłuższe (p = 0,0201) na korzyść grupy TCF, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22,7%. Poniższa tabela przedstawia wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka

Punkt końcowy	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI) *wartość p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Wskaźnik szacunkowy dla okresu 2 lat (%)	18,4	8,8
Współczynnik ryzyka (95% CI) * wartość p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) (%) wartość p	36,7	25,4
	0,0106	
Wpływ na progresję choroby jako najlepszy ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)	16,7	25,9

*Nie stratyfikowany test log-rank

CI oznacza przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Analizy w podgrupach, z uwzględnieniem wieku, płci i rasy wykazywały stale przewagę grupy TCF nad grupą CF.

Uaktualnienie analizy przeżycia przeprowadzono po okresie obserwacji, którego średni czas wynosił 41,6 miesiąca. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy, jednakże wyniki były stale bardziej korzystne w grupie TCF. W okresie od 18 do 30 miesięcy obserwacji schemat TCF był jednoznacznie bardziej skuteczny od schematu CF.

Ogólnie, wyniki dotyczące jakości życia (QoL) oraz korzyści klinicznych stale wskazywały na przewagę schematu TCF. U pacjentów leczonych schematem TCF uzyskano dłuższy czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o 5% w skali kwestionariusza QLQ-C30 (p = 0,0121) oraz dłuższy okres do ostatecznego pogorszenia wskaźnika sprawności Karnofsky'ego (p = 0,0088) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem CF.

Rak głowy i szyi

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi określano w wielośrodowym, randomizowanym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX 323). W badaniu tym, 358 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO, wynoszącym 0 lub 1, randomizowano do jednego z dwóch ramion leczenia. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc., a następnie cisplatynę (P) w

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



dawce 75 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 750 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie trwającym 5 dni. Ten schemat leczenia podawano co trzy tygodnie, przez cztery cykle, w przypadkach występowania co najmniej malej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości guza mierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) po dwóch cyklach. Na zakończenie chemioterapii, po okresie przerwy w leczeniu wynoszącym minimalnie 4 tygodnie i maksymalnie 7 tygodni, pacjenci bez progresji choroby otrzymywali radioterapię zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w poszczególnych zakładach medycznych, przez okres 7 tygodni (schemat TPF/RT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. i kolejno 5-fluorouracyl (F) w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni (schemat PF). Leki w tym schemacie podawano co trzy tygodnie, przez 4 cykle, w przypadkach wystąpienia co najmniej jednego przypadku mniej wyraźnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wymiaru guza zmierzonego w dwóch wymiarach o $\geq 25\%$) zaobserwowane po 2 cyklach. Na zakończenie chemioterapii po okresie przerwy, wynoszącym od 4 tygodni do maksymalnie 7 tygodni, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja, otrzymywali przez 7 tygodni radioterapię (RT), zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym zakładzie opieki medycznej (PF/RT). Leczenie miejscowe w postaci napromieniania stosowano z użyciem frakcjonowania konwencjonalnego (1,8 Gy – 2,0 Gy raz na dobę, przez 5 dni w tygodniu, z dawką całkowitą 66-70 Gy) albo w postaci schematów napromieniania przyspieszonych i (lub) hyperfrakcjonowanych (dwa razy na dobę, z minimalnym okresem między frakcjami, wynoszącym 6 godzin, przez 5 dni w tygodniu). Ogólna zalecana dawka w schematach przyspieszonych wynosiła 70 Gy, a w schematach hyperfrakcjonowanych 74 Gy. Operacyjne wycięcie guza jest dozwolone po chemioterapii, przed lub po radioterapii. Pacjenci w grupie leczonej schematem TPF otrzymywali profilaktycznie antybiotyk cyprofloksacynę w dawce 500 mg podawaną doustnie, albo inny odpowiedni antybiotyk, dwa razy na dobę, przez 10 dni, zaczynając od 5. dnia w każdym cyklu. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Było ono statystycznie znamienne dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia TPF w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących schemat PF, $p = 0,0042$ (mediana PFS odpowiednio: 11,4 w porównaniu z 8,3 miesiąca). Mediana ogólnego okresu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca. Mediana ogólnego przeżycia (ang. *overall survival, OS*) była także znamienne większa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF (mediana OS wynosiła odpowiednio: 18,6 w porównaniu z 14,5 miesiąca). Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0128$). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności leczenia:

Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-FU n = 177	Cisplatyna + 5-FU n = 181
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
* wartość p	0,0042	
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** wartość p	0,0128	
Najlepsza całkowita odpowiedź na chemioterapię (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p	0,006	
Najlepsza całkowita odpowiedź na badany schemat leczenia [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** wartość p	0,006	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię ± radioterapię (miesiące)	n=128 15,7	n=106

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

(95% CI)	(13,4-24,6)	(10,2-17,4)
Współczynnik ryzyka	0,72	
(95% CI)	(0,52-0,99)	
** wartość p	0,0457	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetakselu + cisplatyna + 5-FU

*Model Coxa (z uwzględnieniem poprawek na lokalizację guza pierwotnego, stadia kliniczne T i N oraz PSWHO)

**Test log-rank

***Test chi kwadrat

Parametry dotyczące jakości życia

Pacjenci leczeni schematem TPF zgłaszali znamienne statystycznie mniejsze pogorszenie stopnia Ogólnego Wskaźnika Zdrowia (ang. *Global health score*) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem PF (p = 0,01; przy ocenie stosowano skalę kwestionariusza EORTC QLQ-C30).

Parametry dotyczące korzyści klinicznych

W grupie pacjentów leczonych schematem TPF stwierdzono lepsze wyniki leczenia w porównaniu z grupą leczoną schematem PF w oparciu o skalę sprawności czynnościowej obejmujące podskale dotyczące głowy i szyi (PSS-HN, ang. *performance status scale for head and neck*) przeznaczone do pomiaru, czy mowa pacjenta jest zrozumiała, czy może jeść w miejscu publicznym oraz czy może stosować zwykłą dietę.

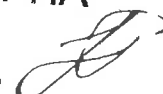
Mediana czasu do wystąpienia pierwszego pogorszenia w skali sprawności czynnościowej według WHO była znamienne dłuższa w grupie TPF w porównaniu z grupą PF. W obu grupach stwierdzono poprawę wskaźnika nasilenia bólu podczas leczenia, co wskazuje na skuteczne łagodzenie bólu.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX324)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) określano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy bez ślepej próby (TAX324). W badaniu tym wzięło udział 501 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCCHN oraz wskaźnikiem czynnościowym według WHO wynoszącym 0 lub 1. Populacja badana obejmowała pacjentów z guzem, który nie nadawał się do wycięcia, pacjentów z małym prawdopodobieństwem wyleczenia operacyjnego i pacjentów, u których zamierzano zachować narząd. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczyła wyłącznie punktów końcowych w zakresie przeżycia i nie badano powodzenia leczenia pod względem zachowania narządu. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion. Pacjentom w ramieniu docetakselu podawano docetaksel (T) w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym, w pierwszej dobie, a następnie cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (TPF/CRT). Pacjenci w ramieniu porównawczym przyjmowali cisplatynę (P) w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 minut do trzech godzin, w pierwszej dobie. Kolejno podawano 5-fluorouracyl (F) w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do piątej doby. Cykle powtarzano co trzy tygodnie, przez 3 cykle. Wszystkim pacjentom, u których nie występowała progresja choroby, podawano chemioradioterapię (CRT) według protokołu (PF/CRT).

Pacjentom w obu ramionach leczenia podawano schemat CRT przez 7 tygodni, a następnie chemioterapię indukcyjną, z minimalnym odstępem 3 tygodni i nie później niż 8 tygodni po rozpoczęciu ostatniego cyklu (od 22 do 56 doby ostatniego cyklu). Podczas radioterapii, karboplatinę (AUC 1,5) podawano raz na tydzień, we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę, do maksymalnie 7 dawek. Do radioterapii stosowano aparaturę megawoltową, z użyciem frakcji raz na dobę (2 Gy na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni; dawka całkowita 70 - 72 Gy). Leczenie pierwotnej lokalizacji nowotworu głowy i (lub) szyi można rozważyć w dowolnym czasie po zakończeniu CRT. Wszyscy

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



pacjenci w ramieniu przyjmującym docetaksel przyjmowali antybiotyki profilaktycznie. Podstawowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, stosowany w tym badaniu, ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS) było znacząco większe (test log-rank, $p = 0,0058$) w grupie przyjmującej docetaksel, w porównaniu do grupy PF (mediana OS: odpowiednio, 70,6 w porównaniu z 30,1 miesiąca), ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do schematu PF (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio, HR] = 0,70; 95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] = 0,54 do 0,90) z ogólną medianą okresu dalszej obserwacji wynoszącą 41,9 miesiąca. Drugorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji (ang. progression free survival, PFS) wykazał zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u 29% oraz poprawę mediany przeżycia bez progresji o 22 miesiące (35,5 miesiąca w ramieniu TPF oraz 13,1 miesiąca w ramieniu PF). Różnica była statystycznie znacząca, współczynnik ryzyka wyniósł 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; test log-rank $p = 0,004$. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

Skuteczność docetakselu w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Punkt końcowy	Docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 255	Cisplatyna + 5-fluorouracyl n = 246
Mediana całkowitego czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	70,6 (49,0-ND)	30,1 (20,9-51,5)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) *wartość p	0,70 (0,54 - 0,90) 0,0058	
Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)	35,5 (19,3 - ND)	13,1 (10,6 - 20,2)
Współczynnik ryzyka: (95% CI) **wartość p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na chemioterapię (%) (95% CI)	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
***wartość p	0,070	
Najlepsza całkowita odpowiedź (CR + PR) na badany schemat leczenia [chemioterapia ± chemioradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
***wartość p	0,209	

Współczynnik ryzyka poniżej 1 oznacza przewagę schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl

*nieskorygowany test log-rank

**nieskorygowany test log-rank, bez korekty na wielokrotne porównania


***test chi-kwadrat, bez korekty na wielokrotne porównania

ND - nie dotyczy

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Docetaxel we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, z wyłączeniem mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartmentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 $\mu\text{g/ml}$, a wartość AUC - 4,6 h $\cdot\mu\text{g/ml}$. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby

U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT \geq 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa \geq 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2).


Zatrzymanie płynów

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Kapecytabina

Badanie I fazy, w którym oceniano wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu i wpływ docetakselu na farmakokinetykę kapecytabiny, nie wykazało wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu (C_{max} i AUC) oraz wpływu docetakselu na farmakokinetykę istotnego metabolitu kapecytabiny 5'-DFUR.

Cisplatyna

Klirens docetakselu w leczeniu skojarzonym z cisplatyną był podobny do obserwowanego w monoterapii. Profil farmakokinetyczny cisplatyny podawanej zaraz po wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

Podczas jednoczesnego podawania docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu w grupie 12 pacjentów z guzami litymi nie stwierdzono zmiany właściwości farmakokinetycznych poszczególnych produktów leczniczych.

Prednizon i deksametazon

U 42 pacjentów badano wpływ prednizonu na farmakokinetykę docetakselu, podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem.

Prednizon

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania docetakselu.

Docetaksel wykazywał *in vitro* działanie mutagenne w testach: mikrojąderkowym i aberracji chromosomowej w komórkach CHO-K1 i w badaniach *in vivo* w teście mikrojąderkowym u myszy. Jednakże nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames ani w badaniu mutacji genowej CHO/HGPRT. Wyniki uzyskane w tych badaniach są spójne z aktywnością farmakologiczną docetakselu.

Niepożądane działania na jądra, obserwowane w badaniach toksyczności na gryzoniach sugerują, że docetaksel może zaburzać płodność u mężczyzn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 80
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

2 lata

Fiolka po otwarciu

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Po dodaniu do worka z płynem infuzyjnym

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczenie produktu leczniczego należy wykonywać w kontrolowanych i aseptycznych warunkach a produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po dodaniu jak zalecono do worka z płynem infuzyjnym, roztwór docetakselu do infuzji przechowywany w temperaturze poniżej 25°C jest stabilny przez 6 godzin. Należy go zużyć w ciągu 6 godzin (włączając czas trwania wlewu dożylnego wynoszący 1 godzinę). Roztworu do infuzji nie wolno pozostawić w zestawie do infuzji dłużej niż przez maksymalnie 6 godzin w temperaturze 25°C.

Ponadto, wykazano stabilność fizyczną i chemiczną gotowego roztworu do infuzji przygotowanego według zaleceń, w workach infuzyjnych innych niż wykonane z PVC, przez okres do 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec plus” (folia etyleno-tetrafluoroetylenowa) z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru pomarańczowego, zawierająca 1 ml koncentratu.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec plus” (folia etyleno-tetrafluoroetylenowa) z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru czerwonego, zawierająca 4 ml koncentratu.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem typu „fluorotec plus” (folia etyleno-tetrafluoroetylenowa) z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu „flip-off” koloru pomarańczowego, zawierająca 8 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym i - podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji – należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Docetaxel Accord i przygotowywania jego roztworów. Zaleca się używanie rękawiczek.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu Docetaxel Accord lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu Docetaxel Accord z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Przygotowanie roztworu do stosowania dożylnegoPrzygotowanie roztworu do infuzji

Tego produktu leczniczego, zawierającego tylko 1 fiolkę koncentratu, **NIE STOSOWAĆ** z innymi produktami zawierającymi docetaksel w 2 fiolkach (koncentrat i rozpuszczalnik).

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji NIE wymaga wcześniejszego rozpuszczenia rozpuszczalnikiem i jest gotowy do dodania do roztworu do infuzji.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i należy ją zużyć natychmiast po otwarciu.

Jeśli fiolki są przechowywane w obniżonej temperaturze, potrzebną liczbę opakowań Docetaxel Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy na 5 minut przed użyciem umieścić w temperaturze poniżej 25°C.

Do uzyskania wymaganej dawki dla pacjenta może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu Docetaxel Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Odpowiednią ilość Docetaxel Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy pobrać w warunkach aseptycznych przy użyciu skalowanej strzykawki z igłą 21G.

Stężenie docetakselu w fiolece Docetaxel Accord 20 mg/1 ml wynosi 20 mg/ml.

Odpowiednią objętość Docetaxel Accord koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć jako pojedyncze wstrzyknięcie (metoda jednego strzału) do worka z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml 5% roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

W razie konieczności podania dawki większej niż 190 mg docetakselu, należy stosować większą objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

Worek z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.

Roztwór do infuzji w worku należy zużyć w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C, włączając 1 godzinę przeznaczoną na podanie pacjentowi wlewu dożylnego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji produktu Docetaxel Accord należy przed zastosowaniem obejrzeć - roztwory zawierające osad należy usunąć.

Docetaksel w postaci roztworu do infuzji jest roztworem przesyconym i z czasem może krystalizować. Jeśli pojawią się kryształy, roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/769/001

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



EU/1/12/769/002

EU/1/12/769/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012

Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 