

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ТАКСОТЕР®

(TAXOTERE®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: доцетаксел;

основні фізико-хімічні властивості: Прозорий маслянистий розчин від жовтого до коричнюватого-жовтого кольору;

склад: 1 мл препарату містить: доцетакселу три гідрату 40 мг;

1 флакон концентрату Таксотеру® 20 мг/0,5 мл містить:

20 мг доцетакселу на 0,5 мл полісорбату 80 (40 мг/мл)

(об'єм наповнення: 24,4 мг/0,61 мл);

1 флакон розчинника містить:

13% (в/в) розчину етанолу (спирту етилового (95%)) у воді для ін'єкцій

(об'єм наповнення: 1,98 мл)

або

1 флакон концентрату Таксотеру® 80 мг/2 мл містить:

80 мг доцетакселу на 2 мл полісорбату 80 (40 мг/мл)

(об'єм наповнення: 94.4 мг/2.36 мл);

1 флакон розчинника містить:

13% (в/в) розчину етанолу (спирту етилового (95%)) у воді для ін'єкцій

(об'єм наповнення: 7,33 мл);

допоміжні речовини: полісорбат 80, азот.

Форма випуску. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТС L01C D02.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Активна речовина– доцетаксел – це продукт хімічного напівсинтезу з природної сировини (біомаса з голок європейського тиса). Препарат сприяє накопиченню тубуліну в мікро трубочках клітин і перешкоджає розкладу цих мікро трубочок, що призводить до блокування мітозу та між фазових процесів у клітинах пухлини. Доцетаксел тривалий час затримується в клітинах, де його концентрація досягає високих значень, крім того, доцетаксел виявляє активність по відношенню до деяких клітин, які продукують у надмірній кількості р-глікопротеїн, що кодується геном множинної резистентності.

Фармакокінетика. Фармакокінетика доцетакселу вивчалась у хворих на рак після застосування 20 - 115 мг/м² препарату. Кінетичний профіль доцетакселу є дозозалежним і відповідає трифазній фармакокінетичній моделі з періодом напів виведення для а-, b- та g-фаз

4 хв, 36 хв та 11,1 год відповідно. Пізня фаза частково зумовлена відносно повільним процесом виведення доцетакселу. Після введення 100 мг/м^2 шляхом однократної інфузії максимальна концентрація препарату в плазмі становила в середньому $3,7 \text{ мкг/мл}$, а AUC – $4,6 \text{ год мкг/мл}$. Загальний кліренс та об'єм розподілу в стані рівноваги дорівнювали 21 л/год/м^2 та 113 л відповідно. Варіабельність загального кліренса в різних індивідуумів становить приблизно 50 %. Доцетаксел більше ніж на 95 % зв'язується з білками плазми. У трьох хворих на рак проводилося дослідження з ^{14}C -доцетакселом. Протягом 7 днів доцетаксел після окислення тертбутилової ефірної групи за участі цитохрому P_{450} виводився із сечею і калом. Екскреція із сечею і калом становила відповідно 6 % і 75 % радіо активної дози. Приблизно 80 % радіо активного препарату, що виводиться з калом, виявлено протягом 48 год у вигляді основного неактивного метаболіту.

Фармакокінетика доцетакселу не залежить від статі і віку пацієнтів. У пацієнтів з ознаками порушення функції печінки (активність АЛТ і АСТ перевищувала нормальні показники більше ніж у 1,5 раза, а активність лужної фосфатази була у 2,5 раза вищою від норми) загальний кліренс доцетакселу був зменшений на 27 % порівняно із середньостатистичним показником. Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих з легкою або помірною затримкою рідини. Даних щодо кліренса препарату у хворих з вираженою затримкою рідини немає.

Показання для застосування.

Рак молочної залози

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом призначений для ад'ювантної терапії хворих з операбельним вузловим раком молочної залози.

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з доксорубіцином призначений для лікування хворих з місцево прогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію з приводу цього стану.

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) як моно терапія призначений для лікування хворих з місцево прогресуючим раком молочної залози після неефективної терапії, яка включала антрациклін або алкілюючий препарат.

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

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з капецитабіном призначений для лікування хворих з місцево прогресуючим або метастатичним раком молочної залози після неефективної терапії, яка включала антрациклін.

Не дрібноклітинний рак легенів

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) призначений для лікування хворих з місцево прогресуючим або метастатичним не дрібноклітинним раком легенів після неефективної хіміотерапії.

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з цисплатином призначений для лікування хворих з неоперабельним, місцево прогресуючим або метастатичним не дрібноклітинним раком легенів, якщо попередня хіміотерапія з приводу цього стану не проводилася.

Карцинома яєчників

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) призначений для лікування хворих з метастатичною карциномою яєчників після неефективного лікування препаратами першої лінії або іншої хіміотерапії.

Рак передміхурової залози

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з преднізоном або преднізолоном призначений для лікування хворих з гормонорефрактерним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка

ТАКСОТЕР® (доцетаксел) у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом призначений для лікування хворих з метастатичною аденокарциномою шлунка, в тому числі аденокарциномою гастро-езофагального відділу, які попередньо не отримували хіміотерапії з приводу метастазів.

Спосіб застосування та дози.

Застосування доцетакселу повинно обмежуватися відділеннями, що спеціалізуються на цитотоксичній хіміотерапії. Доцетаксел повинен призначатися винятково під наглядом терапевта, компетентного у застосуванні протипухлинної хіміотерапії!

Моно терапія.

Рак молочної залози: Таксотер® застосовують у дозі 100 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні.

Не дрібноклітинний рак легенів: Таксотер® застосовують у дозі 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год кожні 3 (три) тижні.

Метастатична карцинома яєчників: рекомендована доза Таксотеру® становить 100 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні.

Комбінована терапія.

Рак молочної залози: 1. При комбінації з доксорубіцином (у дозі 50 мг/м²). Таксотер® застосовують у дозі 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні як терапію першого ряду;

2. Таксотер® застосовують у дозі 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні при комбінації з капецитабіном у дозі 1250 мг/м² двічі на добу (протягом 30 хв після їди) протягом 2 тижнів, з подальшою однотижневою перервою.

Для визначення дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла зверніться до інструкції

для медичного застосування капецитабіну.

3. При ад'ювантному лікуванні операбельного раку молочної залози з позитивними вузлами рекомендована доза Таксотеру[®] становить 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год після застосування доксорубіцину (у дозі 50 мг/м²) і циклофосфаміду (у дозі 500 мг/м²) кожні 3 (три) тижні протягом 6 циклів.

4. Таксотер[®] застосовують у дозі 100 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю

1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні при комбінації з трастузумабом, який призначається щотижня. У клінічному дослідженні перша інфузія доцетакселу призначалася наступного дня після першої дози трастузумабу. Наступні дози доцетакселу вводили безпосередньо після завершення інфузії трастузумабу, якщо хвора добре переносила попередню дозу трастузумабу. Дози та спосіб введення трастузумабу подано в інструкції трастузумабу.

Не дрібноклітинний рак легенів: рекомендований режим хіміотерапії: доцетаксел застосовують у дозі 75 мг/м² одразу після введення цисплатину (у дозі 75 мг/м²) протягом 30 - 60 хв. Для лікування після попередньої неуспішної хіміотерапії препаратами платини призначають разову дозу 75 мг/м².

Андроген незалежний метастатичний рак передміхурової залози: у комбінації з преднізоном або преднізолоном у дозі 5 мг перорально двічі на добу щоденно. Таксотер[®] застосовують у дозі 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год з інтервалом 3 (три) тижні.

Аденокарцинома шлунка: рекомендована доза Таксотеру[®] становить 75 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) год, слідом за якою призначають 75 мг/м² цисплатину шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 (одна) - 3 (три) год (обидві інфузії призначаються тільки в перший день). Слідом за ними призначається 750 мг/м²/доба 5-фтор урацилу шляхом безперервної 24-годинної інфузії протягом 5 днів, починаючи з моменту закінчення інфузії цисплатину. Лікування повторюють з інтервалом 3 (три) тижні. Слід проводити премедикацію антиеметичними засобами та відповідну гідратацію перед введенням цисплатину. У профілактичних цілях слід призначати Г-КСФ для зниження ризику розвитку гематологічної токсичності (див. також Корекція дози під час лікування).

Тривалість лікування. Тривалість лікування визначає лікуючий онколог на основі оцінки ефективності і переносимості препарату. Загалом лікування Таксотером[®] продовжують стільки, скільки спостерігається об'єктивний клінічний ефект у вигляді ремісії або стабілізації захворювання. Якщо виявляються об'єктивні дані щодо прогресування захворювання або неприємні побічні ефекти, лікування Таксотером[®] слід припинити.

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

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

вигляді інфузії протягом 1 годз інтервалом 3 (три) тижні.

Для лікування раку молочної залози та не дрібноклітинного раку легенів, за відсутності протипоказань, може застосовуватися премедикація, яка полягає в пероральному прийомі кортикостероїду, такого як дексаметазон 16 мг/добу (8 мг 2рази на добу) протягом 3 (трьох) днів, починаючи за 1 день до застосування Таксотеру®. Для зменшення ризику гематотоксичності може профілактично застосовуватися Г-КСФ.

Доцетаксел вводять у вигляді однократної інфузії кожні 3 (три) тижні.

Корекція дози під час лікування. Таксотер® слід вводити пацієнтам з показником кількості нейтрофілів більше ніж $1500/\text{мм}^3$. У пацієнтів з фебрильною пропасницею, а також у випадках, коли кількість нейтрофілів менше ніж $500/\text{мм}^3$ утримується більше 1 тижня після інфузії, при виражених реакціях з боку шкіри або при значній периферичній нейропатії дозу необхідно зменшити зі $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ або з $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Пацієнтам, які отримували першу дозу Таксотеру® $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ у комбінації з цисплатином або карбоплатином і в яких зниження кількості тромбоцитів за час попередніх курсів хіміотерапії менше ніж $25\,000/\text{мм}^3$ (з цисплатином) і менше ніж $75\,000$ (з карбоплатином), а також пацієнтам, які мають в анамнезі нейтропенію з пропасницею, пацієнтам з тяжкими проявами не гематологічної токсичності доза доцетакселу під час наступних курсів хіміотерапії повинна бути зменшена до $65 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Якщо після зменшення дози до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ побічні ефекти знову виникають, лікування слід припинити. Пацієнти, які отримують ад'ювантну терапію з приводу раку молочної залози, які страждають на фебрильну нейтропенію, в усіх наступних циклах лікування повинні отримувати Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор). Пацієнти, у яких це явище не минає, повинні продовжувати застосування Г-КСФ і зменшити дозу Таксотеру® до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

У комбінації з капецитабіном:

- для зміни дози капецитабіну — дивіться інструкцію для медичного застосування для капецитабіну;
- у пацієнтів з першим виявленням токсичності 2-го ступеня, який утримується на момент наступного лікування Таксотером®/капецитабіном, відкласти лікування до зменшення симптомів виявлення токсичності до ступеня 0-1, після чого відновити призначення в дозі, яка становить 100 % від рекомендованої;
- у пацієнтів з другим виявленням токсичності 2-го ступеня або з першим виявленням токсичності 3-го ступеня у будь-який момент під час циклу лікування відкласти лікування до зменшення симптомів виявлення токсичності до ступеня 0-1, потім відновити лікування Таксотером® $55 \text{ мг}/\text{м}^2$;
- при будь-яких подальших виявленнях токсичності або будь-яких виявленнях токсичності 4-го ступеня слід припинити застосування Таксотеру®.

Коригування дози трастузурабу подано в інструкції препарату.

У комбінації з цисплатином та 5-фтор урацилом:

Якщо, незважаючи на застосування Г-КСФ, має місце епізод фебрильної нейтропенії, пролонгованої нейтропенії або пов'язаної з нейтропенією інфекції, дозу доцетакселу слід знизити з $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$. При розвитку наступних епізодів ускладненої нейтропенії дозу доцетакселу слід знизити з $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $45 \text{ мг}/\text{м}^2$. У випадку тромбоцитопенії 4-го ступеня дозу доцетакселу слід знизити з $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$. Проведення наступних циклів

терапії доцетакселом припустиме лише за умови, щочисло нейтрофілів перевищить 1500/мм³, а число тромбоцитів перевищить рівень 100 000/мм³. Лікування слід припинити, якщо симптоми токсичності не зникають.

Коригування рекомендованих доз у випадку гастроінтестинальних явищ токсичності у хворих, які одержують Таксотер[®] у комбінації зцисплатином та 5-фтор урацилом (5-ФУ):

Токсичність	Зміна дози
Пронос 3 ступеня	Перший епізод: знизити 5-ФУ на 20 % Другий епізод: слідом знизити дозу Таксотера на 20 %.
Пронос 4 ступеня	Перший епізод: знизити дози Таксотера [®] і 5-ФУ на 20 % Другий епізод: припинити лікування
Стоматит 3 ступеня	Перший епізод: знизити 5-ФУ на 20 % Другий епізод: виключити тільки 5-ФУ з усіх наступних циклів. Третій епізод: знизити дозу Таксотера [®] на 20 %.
Стоматит 4 ступеня	Перший епізод: виключити тільки 5-ФУ з усіх наступних циклів. Другий епізод: знизити дозу Таксотера [®] на 20 %.

Коригування доз цисплатину та 5-фтор урацилу подано в

ІНСТРУКЦІЯх цих препаратів.

Усім хворим, які отримують Таксотер[®] необхідно регулярно і часто (1 раз на 3-4 дні) робити розгорнутий аналіз крові. Наступна інфузія Таксотеру[®] дозволяється при відновленні кількості нейтрофілів до рівня або вище ніж 1500/мм³.

Хворі з порушенням функції печінки. З урахуванням фармакокінетичнихданих хворим з підвищеною активністю трансаміназ (активність АЛТ і/або АСТбільша за верхню межу норми у 1,5 раза) або лужної фосфатази (активність вище верхньої межі норми у 2,5 раза) рекомендована доза Таксотеру[®] становить 75 мг/м². Хворим з підвищеним вмістом білірубину і/або збільшеною активністю АЛТ і АСТ (> 3,5 норми) у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у 6 разів та вище будь-які рекомендації щодо зменшення дози відсутні, і препарат можна використовувати лише за суворими показаннями.

У випадку комбінації з цисплатином та 5-фтор урацилом при лікуванні аденокарциноми шлунка, з базисного клінічного дослідження були виключені хворіз АЛТ і/або АСТ, що перевищують верхню межу норми у 1,5 раза у поєднанні з підвищенням рівня лужної

фосфатази, що перевищує верхню межу норми у 2,5 раза, і підвищеним рівнем білірубіну. Рекомендації для таких хворих щодо зменшення дози відсутні – доцетаксел призначають тільки за суворими показаннями.

Дані про дозування Таксотеру® в комбінації з іншими препаратами для хворих з порушенням функції печінки відсутні.

Діти. Результати досліджень щодо ефективності та безпеки застосування Таксотеру® у лікуванні дітей не отримані.

Пацієнти похилого віку. Спираючись на фармакокінетичні дані, можна стверджувати, що для пацієнтів похилого віку не існує спеціальних інструкцій для застосування препарату.

У комбінації з капецитабіном для пацієнтів, віком 60 років і старше, рекомендують зменшення початкової дози капецитабіну до 75 % (дивіться інструкцію для медичного застосування капецитабіну).

Приготування розчину для інфузії

Рекомендації з техніки безпеки. Таксотер®, як усі протипухлинні засоби, є потенційно токсичною речовиною, тому необхідно дотримуватись обережності при приготуванні і застосуванні розчину. При роботі з Таксотером® слід користуватися медичними гумовими рукавичками. Уразі потрапляння концентрату, напівготового або ін фузійного розчину на шкіру її слід негайно і ретельно промити водою з милом. Якщо концентрат, напівготовий розчин або ін фузійний розчин потрапив на слизові оболонки, місце ураження треба негайно і ретельно промити водою.

А) Приготування напівготового розчину

1. Взяти необхідну кількість флаконів Таксотеру® (забезпечте 5-хвилинний період перебування флаконів в умовах кімнатної температури, якщо флакони зберігались у холодильнику).

За допомогою шприца асептично відберіть весь розчинник із флакона з розчинником, що міститься в одній упаковці з концентратом Таксотеру®.

3. Введіть весь розчинник у флакон з концентратом Таксотеру®.

Вийнявши шприц з голкою із флакона, перемішуйте протягом 45 секунду суміш розчинника і концентрату, перевертаючи флакон.

НЕ ТРУСИТИ! Ви отримали напівготовий розчин Таксотеру®.

5. Залишіть флакон з напівготовим розчином при кімнатній температурі на 5 хв, після цього перевірте гомогенність і прозорість розчину (наявність піни навіть через 5 хв є нормою, оскільки в складі препарату міститься полісорбат 80).

Напівготовий розчин, який містить 10 мг/мл доцетакселу, необхідно використати одразу після приготування. Однак хіміко-фізична стабільність готового розчину підтверджується протягом 8 год при зберіганні при температурі від +2°C до +8°C або при кімнатній температурі.

Б) Приготування розчину для інфузій

Готуючи ін фузійний розчин, слід пам'ятати, що в 1 мл напівготового розчину міститься 10 мг доцетакселу.

Набрати в шприц необхідну кількість мілілітрів напівготового розчину і ввести у флакон з 250 мл 0,9 % натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Якщо необхідна доза Таксотеру® перевищує 200 мг, слід використовувати більший об'єм рідини для інфузії, щоб концентрація

доцетакселу не була вищою за 0,74 мг/мл.

Перемішайте круговими рухами вміст флакона з розчином для інфузії.

Розчин Таксотеру^(R) для ін'єкцій повинен бути використаний протягом наступних 4 год і введений шляхом інфузії, яка триває 1 год, в асептичних умовах, при нормальному освітленні приміщення та кімнатній температурі.

Якщо при огляді напівготового розчину або розчину для інфузії виявлено преципітати (осад або будь-які часточки (включення)), вводити розчин не дозволяється і його треба знищити.

Ліквідація відходів. Усі матеріали, які використовувались для розведення і введення препарату, слід знищити відповідно до стандартних процедур.

Побічна дія. Побічні реакції, ймовірно або можливо пов'язані з призначенням препарату Таксотер[®], спостерігали у:

- 1312 та 121 хворого, які застосовували 100 мг/м² і 75 мг/м² препарату Таксотер[®] як моно терапію;
- 258 хворих, які застосовували Таксотер[®] у комбінації з доксорубіцином;
- 406 хворих, які застосовували Таксотер[®] у комбінації з цисплатином;
- 92 хворих, яких лікували препаратом Таксотер[®] у комбінації з трастузумабом;
- 255 хворих, які застосовували Таксотер[®] у комбінації з капецитабіном;
- 332 хворих, які застосовували Таксотер[®] у комбінації з преднізоном або преднізолоном (значиме в клінічному відношенні лікування узв'язку з побічними реакціями, представлене);
- 744 хворих, які застосовували Таксотер[®] у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом (значиме в клінічному відношенні лікування узв'язку з побічними реакціями, представлене);
- 300 хворих (221 хвора в частині дослідження III фази та 79 хворих – у частині дослідження II фази), які застосовували Таксотер[®] у комбінації з цисплатином та 5-фтор урацилом (значиме в клінічному відношенні лікування з приводу побічних реакцій представлене).

Ці реакції описані з урахуванням загальних критеріїв токсичності по NCI (3 ступінь = 3C,

3-4 ступінь = 3-4C, 4 ступінь = 3C) і термінології COSTART. Критерії частоти визначені наступним чином: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1 000, < 1/100), рідко (> 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000). Небажані реакції згруповані за частотою та представлені в порядку зменшення їх тяжкості.

Найчастіші побічні реакції препарату Таксотер[®]: нейтропенія (оборотна і не кумулятивна; найменше число клітин спостерігається в середньому на 7 день, середня тривалість тяжкої нейтропенії, тобто < 500 клітин /м³, становила 7 днів), анемія, алопеція, нудота, блювання, стоматит, пронос іастенія. Тяжкість побічних реакцій препарату Таксотер[®] може підсилюватися при призначенні його в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Побічні реакції (всіх ступенів), зареєстровані при призначенні його в комбінації з трастузумабом, розвивалися у ≥ 10 %. У порівнянні з моно терапією, при призначенні Таксотера[®] в комбінації з трастузумабом тяжкі побічні реакції відзначались більш часто (40 % у порівнянні з 31 %) і реакції 4 ступеня (34 % у порівнянні з 23%).

Що стосується комбінації з капецитабіном, то найчастіші реакції, пов'язані з лікуванням

(≥ 5 %) були зареєстровані в дослідженні III фази у хворих на рак молочної залози, що не реагували на лікування антрацикліном (див. інструкцію капецитабіну).

Доброякісні та злоякісні пухлини (у тому числі кістита поліпи)

У зв'язку із застосуванням доцетакселу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами і/або радіотерапією були зареєстровані вкрай поодинокі випадки гострої мієлоїдної лейкемії та синдрому мієлодисплазії.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Зареєстровано пригнічення кісткового мозку та інші гематологічні побічні реакції.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: нейтропенія (96,6 %; 4С: 76,4 %); анемія (90,4 %; 3-4С: 8,9%); інфекції (20 %; 3-4С: 5,7 %, у тому числі сепсис і пневмонія, смертельні у 1,7 %); фебрильна нейтропенія (11,8 %).

Часто: тромбоцит опенія (7,8 %; 4С: 0,2 %); інфекції 3-4С при числінейтрофілів < 500 клітин/м³ (4,6 %); епізоди кровотеч (2,4 %).

Рідко: епізоди кровотеч при тромбоцит опенії 3-4 С.

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Дуже часто: нейтропенія (89,8 %; 4С: 54,2 %); анемія (93,3 %; 3-4С:10,8 %); інфекції (10,7 %; 3-4С: 5 %); тромбоцит опенія (10 %; 4С: 1,7 %).

Часто: фебрильна нейтропенія (8,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Дуже часто: нейтропенія (99,2 %; 4С: 91,7 %); анемія (96,1 %; 3-4С: 9,4%); інфекції (35,3 %; 3-4С: 7,8 %); фебрильна нейтропенія (34,1 %); тромбоцит опенія (28,1 %; 4С: 0,8%).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатином:

Дуже часто: нейтропенія (91,1 %; 4С: 51,5 %); анемія (88,6 %; 3-4С: 6,9%); висока температура без інфекції (17,2 %; 3-4С: 1,2 %); тромбоцит опенія (14,9 %; 4С: 0,5 %); інфекції (14,3 %; 3-4С: 5,7 %).

Часто: фебрильна нейтропенія (4,9 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: нейтропенія (3-4С: 32 %); фебрильна нейтропенія (у т. ч. нейтропенія з лихоманкою та із застосуванням антибіотиків) або нейтропенічнийсепсис (23%); назофарингіт (15 %).

Гематологічна токсичність була вищою у хворих, які застосовували трастузумаб у комбінації з доцетакселом, у порівнянні з моно терапією доцетакселом (32 % нейтропенії 3-4С у порівнянні з 22 %, відповідно до критеріїв NCI-CNC). Ймовірно, цей показник занижений, тому що моно терапія доцетакселом у дозі 100 мг/м² викликає нейтропенію у 97 % хворих, у 76 % спостерігається 4С (найнижчий рівень клітин крові). Фебрильна нейтропенія/нейтропенічний сепсис також зустрічаються частіше серед хворих, які застосовували герцептин одночасно с доцетакселом (23 % у порівнянні з 17 % хворих, які застосовували моно терапію доцетакселом).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: нейтропенія (3-4С: 63 %); анемія (3-4С: 10 %).

Часто: тромбоцит опенія (3-4С: 3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Дуже часто: нейтропенія (40,9 %; 3-4С: 32 %); анемія (66,5 %; 3-4С: 4,9%); інфекції (12 %; 3-4С: 3,3 %).

Часто: тромбоцитопенія (3,4 %; 4С: 0,6 %); фебрильна нейтропенія (2,7 %); епістаксис (3 %, 3-4С: 0 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: анемія (91,5 %; 3-4С: 4,3 %); нейтропенія (71,4 %; 3-4С: 65,5 %); висока температура без інфекції (43,1 %; 3-4С: 1,2 %); тромбоцитопенія (39,4 %; 3-4С: 2,0 %); інфекції (27%; 3-4С: 3,2%); фебрильна нейтропенія (24,7%); нейтропенічні інфекції (12,1%).

Випадків смерті в результаті сепсису не було.

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною та 5-фтор урацилом:

Дуже часто: анемія (96,3 %; 3-4С: 20,9 %); нейтропенія (95,3 %; 3-4С: 83,2 %); висока температура без інфекції (32,0 %; 3-4С: 2,3 %); тромбоцитопенія (27,9 %; 3-4С: 8,8 %); фебрильна нейтропенія (17,2 %); інфекції (17 %; 3-4С: 11,7 %); нейтропенічні інфекції (13,5%).

Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції спостерігалися у 17,2 % і 13,5 % хворих відповідно, і не залежно від застосування Г-КСФ. Г-КСФ призначали як вторинну профілактику у 19,3 % хворих (10,7 % циклів). Фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися відповідно у 12,1 % і 3,4 % хворих, які застосовували Г-КСФ, а також у 15,6 % і 12,9 % хворих без профілактичного Г-КСФ.

Імунна система

Реакції підвищеної чутливості розвивалися, зазвичай, через декілька хвилин після початку інфузії доцетакселу і були, як правило, легкого або середнього ступенів тяжкості. Найчастішими зареєстрованими симптомами були гіперемія, висип, у т. ч. без свербіжів, відчуття стиснення в грудях, болі у спині, задишка, лікарська лихоманка або озноб.

Тяжкі реакції протікали з гіпотензією або бронхоспазмом, або генералізованим висипом/еритемою.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²: дуже часто (25,9 %; 3-4С: 5,3 %).

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²: часто (2,5 %, нетяжкі).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином: часто (4,7 %; 3-4С: 1,2 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною: дуже часто (10,6 %; 3-4С: 2,5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном: часто (6,9 %; 3-4С: 0,6 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом: дуже часто (10,5 %; 3-4С: 1,1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною та 5-фтор урацилом: дуже часто (11,0 %; 3-4С: 1,7 %).

Зареєстровано декілька випадків анафілактичного шоку, іноді фатального.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Спостерігали оборотні шкірні реакції, як правило, легкого та середнього ступенів тяжкості. Реакції протікали у вигляді висипу, у т. ч. і місцевого, головним чином, на ногах і руках

(у т. ч. тяжка форма синдрому “руки-ноги”, а також на передпліччях, обличчі, грудях, часто зі свербіжем. Зазвичай, висипи з’являлися протягом 1 тижня післяінфузії доцетакселу. Тяжкі симптоми реєструвались рідше: висип з наступною десквамацією, що в поодиноких випадках змушували перервати або скасувати лікування доцетакселом. Тяжкі зміни нігтьових пластинок, характеризувалисягіпо- або гіперпигментацією, іноді з болями та оніхолізом. У дуже рідких випадках, у зв’язку з доцетакселом відзначали шкірний червоний вовчок ібульозні висипи, такі як багато формна еритема, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У деяких випадках розвитку цих ефектів можуть сприяти інші фактори.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: алопеція (79 %); шкірні реакції (56,6 %; 3-4С: 5,9 %); зміни нігтів (27,9 %; тяжкі: 2,6 %).

Дуже рідко: один випадок необоротної алопеції наприкінці дослідження.

73% шкірних реакцій були оборотними протягом 21 дня.

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Дуже часто: алопеція (38 %); шкірні реакції (15,7 %; 3-4С: 0,8 %)

Часто: зміни нігтів (9,9 %; тяжкі: 0,8 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Дуже часто: алопеція (94,6 %); зміни нігтів (20,2 %; тяжкі: 0,4 %); шкірні реакції (13,6 %, нетяжкі).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатином:

Дуже часто: алопеція (73,6 %); зміни нігтів (13,3 %; тяжкі: 0,7 %); шкірні реакції (11,1 %, 3-4С: 0,2 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: алопеція (67 %); еритема (23 %); висипка (24 %); зміни нігтів (17 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: синдром руки-ноги (63 %; 3-4С: 24 %); алопеція (41 %; 3-4С:6 %); зміни нігтів (14%; 3-4С: 2 %).

Часто: дерматит (8%); еритематозна висипка (8 %; 3-4С: < 1 %); знебарвлення нігтів (6 %); оніхолізм (5 %; 3-4С: 1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Дуже часто: алопеція (65,1 %); зміни нігтів (28,3 %; нетяжкі).

Часто: висип/десквамація (3,3 %; 3-4С: 0,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: алопеція (97,7 %); токсична дія на шкіру (18,4 %; 3-4С: 0,7%); зміни нігтів (18,4 %; 3-4С: 0,4 %).

При середньому часі подальшого спостереження, що дорівнює 55 місяцям, алопеція спостерігалася у 22 з 687 хворих, які мали алопецію на кінець терапії.

Часто: висип/десквамація (3,3 %; 3-4С: 0,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Дуже часто: алопеція (68,7 %; 3-4С: 4,0 %).

Часто: висип/свербіж (9,3 %; 3-4С: 0,7 %); зміни нігтів (9,3 %; 3-4С: 0,7 %); десквамація шкіри: (2,0 %; 3-4С: 0 %).

Затримка рідини

Затримка рідини проявлялася у вигляді периферичних набряків і рідше у вигляді плеврального випоту, перикардіального випоту, асцити та збільшення вагитіла. Периферичні набряки, як правило, починаються на нижніх кінцівках, можуть приймати генералізовану форму зі збільшенням ваги тіла до 3 кг і більше. Затримка рідини носить кумулятивний характер за частотою і тяжкістю.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: (64,1 %; тяжка 6,5 %). Середня кумулятивна доза, отримана до припинення лікування була > 1 000 мг/м², середній час до вирішення затримки рідини був 16,4 тижня (0-42 тижня). У хворих із премедикацією розвиток середньої та тяжкої форм затримки рідини уповільнений (середня кумулятивна доза: 818,9 мг/м²) у порівнянні з хворими без премедикації (середня кумулятивна доза: 489,7 мг/м²). Проте у деяких хворих затримка рідини спостерігалася вже під час перших курсів терапії.

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²: дуже часто (24,8 %, тяжка: 0,8 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином: дуже часто (35,7 %; тяжка: 1,2 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною: дуже часто (25,9 %; тяжка: 0,7 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом: дуже часто: периферичні набряки (40 %); лімфатичний набряк (11 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном: дуже часто алопеція (24,4 %; тяжка: 0,6 %).

Таксотер 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом: дуже часто: периферичні набряки (26,7 %; 3-4С: 0,4 %).

Нечасто: лімфатичний набряк (0,3 %; 3-4С: 0 %).

З 112 хворих з периферичними набряками наприкінці хіміотерапії периферичні набряки зберігалися у 18 хворих при середньому часі подальшого спостереження, що дорівнює 55 місяцям.

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом: дуже часто (18,7 %; тяжка/життєзагрожуюча: 1,0 %).

Затримка рідини не супроводжувалася епізодами гострої олігурії та гіпотензії. У поодиноких випадках відзначали дегідратацію і набряк легенів.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: стоматит (41,8 %; 3-4С: 5,3 %); пронос (40,6 %; 3-4С: 4 %); нудота (40,5 %; 3-4С: 4 %); блювання (24,5 %; 3-4С: 3 %).

Часто: зміна смакового сприйняття (10,1 %, тяжка: 0,07 %); запор (9,8%; тяжкий: 0,2 %); болі в животі (7,3 %; тяжкі: 1 %); шлунково-кишкова кровотеча (1,4 %; тяжка: 0,3 %).

Рідко: езофагіт (1 %; тяжкий 0,4 %).

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Дуже часто: нудота (28,9 %; 3-4С: 3,3 %); стоматит (24,8 %; 3-4С: 1,7%); блювання (16,5 %; 3-4С: 0,8 %); пронос (11,6 %; 3-4С: 1,7 %).

Часто: запор (6,6 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Дуже часто: нудота (64 %; 3-4С: 5 %); стоматит (58,1 %; 3-4С: 7,8 %); пронос (45,7 %; 3-4С: 6,2 %); блювання (45 %; 3-4С: 5 %); запор (14,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатином:

Дуже часто: нудота (69 %; 3-4С: 9,6 %); блювання (53,4 %; 3-4С: 7,6 %); понос (41,1 %; 3-4С: 6,4 %); стоматит (23,4 %; 3-4С: 2 %).

Часто: запор (9,4 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: нудота (43 %); пронос (43 %); блювання (29 %); запор (27%); стоматит (20 %); диспепсія (14 %); болі в животі (12 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: стоматит (67 %; 3-4С: 18 %); пронос (64 %; 3-4С: 14 %); нудота (43 %; 3-4С: 6 %); блювання (33 %; 3-4С: 4 %); порушення смакового сприйняття (15 %; 3-4С: < 1 %); запор (14 %; 3-4С: 1 %); болі в животі (14 %; 3-4С: 2 %); диспепсія (12 %).

Часто: болі у верхніх відділах живота (9 %); сухість у роті (5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Дуже часто: нудота (35,5 %; 3-4С: 2,4 %); понос (24,1 %; 3-4С: 1,2 %); стоматит/фарингіт (17,8 %; 3-4С: 0,9 %); порушення смакового сприйняття (17,5%; 3-4С: 0 %); блювання (13,3 %; 3-4С: 1,2 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: нудота (80,4 %; 3-4С: 5,1 %); стоматит (69,1 %; 3-4С: 7,1%); блювання (42,6 %; 3-4С: 4,3 %); пронос (30,9 %; 3-4С: 3,2 %); порушення смакового сприйняття (27,4 %; 3-4С: 0,7 %); запор (22,6 %; 3-4С: 0,4 %).

Часто: болі в животі (7,3 %; 3-4С: 0,5 %).

Нечасто: коліт/ентерит/прорив товстої кишки (0,5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатином і 5-фтор урацилом:

Дуже часто: пронос (75,3 %; 3-4С: 19,7 %); нудота (73,3 %; 3-4С: 16,0%); стоматит (62,7 %; 3-4С: 23,7 %); блювання (62,3 %; 3-4С: 14,3 %).

Часто: запор (9,7 %; 3-4С: 1,0 %); болі в шлунку або кишечнику/спазми (8,3 %; 3-4С: 1,0 %); езофагіт/дисфагія/одинофагія (8,0 %; 3-4С: 0,7 %).

Зареєстровано поодинокі випадки розвитку дегідратії в результаті гастроінтестинальних симптомів, гастроінтестинальна перфорація, ішемічний коліт, коліт та нейтропенічний ентероколіт. Зареєстровано поодинокі випадки непрохідності кишечника та завороту кишок.

Порушення з боку нервової системи

У випадку тяжкої периферичної нейротоксичності потрібно знизити дозу.

До ознак порушення нервової чутливості легкого та середнього ступенів тяжкості відноситься парестезія, дизестезія, болі, у т. ч. пекучі. Порушення нейромоторики виражається у слабкості.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (50 %; 3С: 4,1 %); нейромоторні порушення (13,8 %; 3-4С: 4 %).

Оборотність змін відзначали у 35,5 % хворих з нейротоксичністю, що розвилася після моно терапії Таксотером® у дозі 100 мг/м². Реакції зникали без будь-яких втручань протягом 3 місяців.

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (24 %; 3С: 0,8 %).

Часто: нейромоторні порушення (9,9 %; 3-4С: 2,5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (30,2 %; 3С: 0,4 %).

Часто: нейромоторні порушення (2,3 %; 3-4С: 0,4 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатином:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (40,4%; 3С: 3,7%); нейромоторні порушення (12,8%; 3-4С: 2 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: парестезія (32 %); головний біль (21 %); дисгезія (14 %); гіпестезія (11 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: парестезія (11 %; 3-4С: < 1 %).

Часто: запаморочення (9 %); головний біль (7 %; 3-4С: <1 %); периферична невропатія (5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (27,4 %; 3-4С: 1,2 %).

Часто: нейромоторні порушення (3,9 %; 3-4С: 0 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (23,8 %; 3-4С: 0 %).

Часто: нейромоторні порушення (2,8 %; 3-4С: 0 %); нейрокортикальні порушення (2,8 %; 3-4С: 0,3 %); нейроцеребральні порушення (1,1 %; 3-4С: 0,1%).

Нечасто: непритомність (0,5 %; 3-4С: 0 %).

З 73 хворих з порушеннями нервової чутливості наприкінці хіміотерапії у 9 хворих зберігалися порушення нервової чутливості при середньому часі подальшого спостереження, тривалістю у 55 місяців.

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Дуже часто: нейросенсорні порушення (37,7 %; 3-4С: 8,7 %).

Часто: запаморочення (8,7 %; 3-4С: 2,3 %); нейромоторні порушення (6,3%; 3-4С: 1,3 %).

У рідких випадках при лікуванні доцетакселом спостерігали конвульсії або тимчасову втрату свідомості. Ці реакції іноді виникали під час інфузії.

Порушення з боку серця

Моно терапія препаратом Таксотер[®] у дозі 100 мг/м²:

Часто: порушення серцевого ритму (4,1 %; 3-4С: 0,7 %); гіпотензія (3,8%); гіпертензія (2,4 %).

Нечасто: серцева недостатність (0,5 %).

Моно терапія препаратом Таксотер[®] 75 мг/м²:

Часто: порушення ритму серця (2,5 %, нетяжкі); гіпотензія (1,7 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Часто: серцева недостатність (2,3 %); порушення ритму серця (1,2 %; нетяжкі).

Нечасто: гіпотензія (0,4 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з цисплатином:

Часто: гіпотензія (3,7 %; 3-4С: 0,7 %); порушення ритму серця (2,5 %; 3-4С: 0,7 %).

Нечасто: серцева недостатність (0,5 %).

Таксотер[®] 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

У 2,2% хворих, які застосовували Таксотер[®] одночасно з трастузумабом, були зареєстровані симптоми серцевої недостатності, у той час як при моно терапії Таксотером[®] – у жодного хворого. У гілці лікування Таксотер[®] + трастузумаб 64 % хворих застосовували попередню ад'ювантну терапію антрацикліном, а в гілці лікування, де призначали доцетаксел, 55 % хворих.

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже рідко: набряк нижніх кінцівок (14 %; 3-4С: 1 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Рідко: зниження функції лівого шлуночка серця (3,9 %; 3-4С: 0,3 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом:

Дуже часто: вазодилатація (20,3 %; 3-4С: 0,9 %).

Часто: серцева недостатність (3,9 %; 3-4С: 0,1 %); гіпотензія (1,5 %; 3-4С: 0 %).

Є також повідомлення про застійну серцеву недостатність (1,6%). У кожній гілці лікування по одному пацієнту померли внаслідок серцевої недостатності.

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Часто: порушення серцевого ритму (1,7 %; 3-4С: 1,0 %);

Зареєстровано поодинокі випадки інфаркту міокарда.

Порушення з боку судинної системи

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом:

Нечасто: флебіт (0,7 %; 3-4С: 0 %).

У поодиноких випадках спостерігали венозну тромбоемболію.

Порушення з боку печінки та жовчних шляхів

Моно терапія препаратом Таксотер[®] у дозі 100 мг/м²:

Часто: підвищення рівня білірубіна (3-4С: < 5%); підвищення рівня лужної фосфатази (< 4 %); підвищення рівня АСТ 3-4С (< 3 %); підвищення рівня АЛТ 3-4С (< 2 %).

Моно терапія препаратом Таксотер[®] 75 мг/м²:

Часто: підвищення рівня білірубіна (3-4С: < 2 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Часто: підвищення рівня білірубіна (3-4С: < 2,5 %); підвищення рівня лужної фосфатази 3-4С (< 2,5 %).

Нечасто: підвищення рівня АСТ 3-4С (< 1 %); підвищення рівня АЛТ 3-4С (< 1 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною:

Часто: підвищення рівня білірубіна (3-4С: 2,1 %); підвищення рівня АЛТ (3-4С: 1,3 %).

Нечасто: підвищення рівня АСТ 3-4С (0,5 %); підвищення рівня лужної фосфатази 3-4С (0,3 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Часто: гіпербілірубінемія (3-4С: 9 %);

Відомі поодинокі випадки гепатиту, іноді фатального, головним чином, ухворих з раніше існуючим захворюванням печінки.

Порушення метаболізму і харчування

Моно терапія препаратом Таксотер[®] у дозі 100 мг/м²:

Часто: анорексія (16,8 %).

Моно терапія препаратом Таксотер[®] 75 мг/м²:

Часто: анорексія (19 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Часто: анорексія (8,5 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною:

Часто: анорексія (28,8 %).

Таксотер[®] 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: анорексія (22 %); збільшення ваги тіла (15 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: анорексія (12 %; 3-4С: 1 %); зниження апетиту (10 %).

Часто: дегідратація (8 %; 3-4С: 2 %); зниження ваги тіла (6 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Часто: анорексія (12,7 %; 3-4С: 0,6 %).

Таксотер[®] 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом:

Дуже часто: анорексія (19,9 %; 3-4С: 2,2 %); зниження або збільшення ваги тіла (15,2 %; 3-4С: 0,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Дуже часто: анорексія (47,0 %; 3-4С: 11,7 %).

Порушення з боку органа зору

Відомі поодинокі випадки минулих порушень зору (спалахи, миготіння світла, скотома), для яких типова поява під час інфузії або у зв'язку з реакціями підвищеної чутливості. Реакції були оборотними після припинення інфузії.

Рідко спостерігаються випадки слъозотечі з або без кон'юнктивіту, дуже рідко – обструкціяслъозового каналу як результат сильної слъозотечі у пацієнтів.

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: посилена слъозотеча (21 %); кон'юнктивіт (12 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: посилена слъозотеча (12 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Часто: посилене слъозовиділення (9,3 %; 3-4С: 0,6 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Часто: порушення слъозотечі (9,8 %; 3-4С: 0,1 %); кон'юнктивіт (4,6 %; 3-4С: 0,3 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтороурацилом:

Дуже часто: посилене слъозовиділення (8,3 %; 3-4С: 0 %).

Порушення з боку вуха та лабіринту

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Часто: порушення слуху (5,0 %; 3-4С: 0 %).

Відомі поодинокі випадки ото токсичності, порушень слуху та/або втрати слуху.

Психіатричні розлади

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: безсоння (11 %).

Порушення з боку опорно-рухового апарату

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: міалгія (20 %, тяжка: 1,4 %).

Часто: артралгія (8,6 %).

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Часто: міалгія (5,8 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Часто: міалгія (8,5 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною:

Дуже часто: міалгія (13,8 %; тяжка: 0,5 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: міалгія (27 %); артралгія (27 %); болі в кінцівках (16 %); болів кістках (14 %); болі в спині (10 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: міалгія (14 %; 3-4С: 2 %); артралгія (11 %; 3-4С: 1 %).

Часто: болі в спині (7 %; 3-4С: 1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Часто: артралгія (3,0 %; 3-4С: 0,3 %); міалгія (6,9 %; 3-4С: 0,3 %) .

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: міалгія (22,8 %; 3-4С: 0,8 %); артралгія (15,1 %; 3-4С: 0,4%).

Порушення з боку дихальної функції, органів грудної клітки та медіастинальних органів

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: задишка (16,1 %, тяжка: 2,7 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: носова кровотеча (18 %); фаринголарингеальний біль (16 %); задишка (14 %); кашель (13 %); рінорея (12 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: запалення гортані (11 %; 3-4С: 2 %).

Часто: задишка (7 %; 3-4С: 1 %); кашель (6 %; 3-4С: < 1 %); носова кровотеча (5 %; 3-4С: < 1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Часто: задишка (4,5 %; 3-4С: 0,6 %); кашель (1,2 %; 3-4С: 0 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Часто: кашель (3,1 %; 3-4С: 0 %).

У поодиноких випадках спостерігались гострий респіраторний дистрес -синдром, інтерстиціальна пневмонія та фіброз легенів. Описані поодинокі випадки радіаційного пневмоніту у хворих, які одночасно застосовували радіотерапію.

Порушення з боку репродуктивної системи

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіциномі циклофосфамідом:

Дуже часто: аменорея (57,6 %).

З 233 хворих з аменореєю наприкінці хіміотерапії у 133 хворих аменорея тривала і у період подальшого спостереження протягом 55 місяців.

Порушення загального характеру та у місці введення препарату

Реакції у місці введення інфузії, як правило, носили легку форму і виявлялися гіперпігментацією, запаленням, почервонінням або сухістю шкіри, флебітом або екстравазацією чи набряканням вен.

Моно терапія препаратом Таксотер® у дозі 100 мг/м²:

Дуже часто: астенія (62,6 %, тяжка: 11,2 %); болі (16,5 %).

Часто: реакції в місці інфузії (5,6 %); болі в грудях (4,5 %; тяжкі: 0,4 %) без серцевого або дихального компонента.

Моно терапія препаратом Таксотер® 75 мг/м²:

Дуже часто: астенія (48,8 %; тяжка: 12,4 %); болі (10,7 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином:

Дуже часто: астенія (54,7 %; тяжка: 8,1 %); болі (17,1 %).

Часто: реакції в місці інфузії (3,1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною:

Дуже часто: астенія (51,5 %; тяжка: 9,9 %).

Часто: реакції на місці інфузії (6,2 %); болі (5,4 %).

Таксотер® 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: астенія (45 %); гіпертермія (29 %); втома (24 %); запалення слизової оболонки (23 %); болі (12 %); грипоподібне захворювання (12 %); болі в грудях (11 %); озноб (11 %).

Часто: летаргія (7 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з капецитабіном:

Дуже часто: астенія (23 %; 3-4С: 3 %); гіпертермія (21 %; 3-4С: 1 %); втома (21 %; 3-4С: 4 %); слабкість (13 %; 3-4С: 1 %).

Часто: болі в кінцівках (9 %; 3-4С: < 1 %); летаргія (6 %); болі (6%); кандидіаз ротової порожнини (6 %; 3-4С: < 1 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з преднізоном або преднізолоном:

Дуже часто: втома (42,8 %; 3-4С: 3,9 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом:

Дуже часто: астенія (79,2 %; 3-4С: 11 %).

Таксотер® 75 мг/м² у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом:

Дуже часто: летаргія (57,7 %; 3-4С: 19,0 %).

У поодиноких випадках відзначали дерматит, що нагадує після радіаційний (radiation recall phenomena).

Пошкодження, отруєння та ускладнення, обумовлені помилками в процедурі

Таксотер 100 мг/м² у комбінації з трастузумабом:

Дуже часто: токсичні зміни нігтів (11 %).

Протипоказання. Таксотер® протипоказаний хворим, у яких в анамнезі є тяжкі реакції гіперчутливості на введення доцетакселу або полісорбату 80; хворим з показником кількості нейтрофілів менше ніж 1500/мм³; вагітним і жінкам, які годують груддю; хворим з вираженим порушенням функції печінки. Протипоказання для інших лікарських засобів слід брати до уваги при комбінації з Таксотером®.

Передозування. Описано лише декілька випадків передозування Таксотеру®. У разі передозування слід госпіталізувати хворого в спеціалізоване відділення і ретельно контролювати його життєво важливі функції. Слід якомога швидше призначити пацієнту

Г-КСФ, а також необхідне симптоматичне лікування. Антидот доцетакселу невідомий. Основні передбачувані виявлення передозування – пригнічення функції кісткового мозку, периферична нейропатія та запалення слизових оболонок. При передозуванні можливе посилення побічних реакцій.

Особливості застосування.

У випадку раку молочної залози та не дрібноклітинного раку легенів, премедикація, що полягає в застосуванні орального глюкокортикостероїдного гормону, наприклад, дексаметазону по 16 мг на добу (тобто по 8 мг двічі на добу) протягом 3 днів, починаючи за 1 день до застосування доцетакселу (якщо немає протипоказань), може знизити частоту і тяжкість затримки рідини, а також виразність реакцій підвищеної чутливості. У випадку раку простати премедикація складається з перорального дексаметазону в дозах по 8 мг за 12 годин, 3 години та 1 годину до інфузії доцетакселу.

Гематологія

Нейтропенія є найчастішою побічною реакцією доцетакселу. Число нейтрофілів досягає найнижчого рівня в середньому на 7 день, а у хворих, які попередньо інтенсивно лікувалися – навіть раніше. Частий контроль повної картини крові слід проводити всім хворим, які отримують доцетаксел. Лікування доцетакселем можна відновлювати, коли число нейтрофілів дорівнює або перевищує $1500 / \text{мм}^3$.

У випадку тяжкої нейтропенії ($< 500 / \text{мм}^3$ протягом 7 і більше днів) під час курсу терапії доцетакселем, у наступні курси лікування рекомендується знизити дозу, або застосувати відповідне симптоматичне лікування.

У випадку лікування хворих комбінацією доцетакселу із цисплатиною і 5-фтор урацилом

(5-ФУ), фебрильна нейтропенія та нейтропенічні інфекції розвивалися рідше, якщо хворі застосовували Г-КСФ з профілактичною метою. Хворим, які одержують 5-ФУ, слід проводити профілактику за допомогою Г-КСФ для зниження ризику розвитку ускладненої нейтропенії (фебрильна нейтропенія, пролонгована нейтропенія або нейтропенічна інфекція). Слід проводити суворий моніторинг хворих, які перебувають на лікуванні 5-ФУ.

Реакції підвищеної чутливості

Хворі підлягають суворому нагляду з приводу реакцій підвищеної чутливості, особливо під час першої та другої інфузій. Реакції підвищеної чутливості можуть виникнути в перші хвилини інфузії доцетакселу. Тому всі засоби, необхідні для лікування гіпотензії та бронхоспазму, повинні бути наготові. У випадку розвитку реакції підвищеної чутливості, такі легкі симптоми, як гіперемія або місцеві шкірні реакції не потребують скасування лікування. Тоді як тяжкі реакції, наприклад, виражена гіпотензія, бронхоспазм, або генералізований висип/еритема вимагають негайного припинення введення доцетакселу і застосування відповідного лікування. Не можна знову піддавати лікуванню доцетакселем хворих, у яких мала місце тяжка реакція підвищеної чутливості.

Шкірні реакції

Місцеві шкірні реакції на кінцівках (долоні та підшви стіп) з набряком і з подальшою десквамацією підлягають нагляду. Зареєстровано тяжкі симптоми, наприклад, висип з подальшою десквамацією, що спричинили переривання або скасування лікування доцетакселом.

Затримка рідини

Хворі з тяжкою формою затримки рідини, наприклад, плевральний випот, перикардіальний випот і асцит підлягають ретельному моніторингу.

Хворі з печінковою недостатністю

Серед пацієнтів, які застосовували 100 мг/м² доцетакселу як моно терапію, і мали рівні трансаміназ, що у 1,5 раза перевищували верхню межу норми (ВМН), у сполученні з рівнем лужної фосфатази, що у 2,5 раза перевершував ВМН, існує підвищений ризик виникнення тяжких побічних реакцій, таких як фатальні інтоксикації, включаючи випадки сепсису і шлунково-кишкових кровотеч, фебрильної нейтропенії, інфекцій, тромбоцитопенії, стоматиту і астенії.

Тому рекомендована доза доцетакселу для таких хворих з підвищеним рівнем показників функції печінки (ПФП) становить 75 мг/м². ПФП слід вимірювати до початку лікування і перед кожним черговим циклом.

Хворі з підвищеним вмістом білірубіну і/або збільшеною активністю трансаміназ

(> 3,5 ВМН) у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у бразів та вище будь-які рекомендації щодо зменшення дози відсутні, і препарат можна використовувати лише за суворими показаннями.

Комбінація із цисплатиною і 5-фтор урацилом для лікування аденокарциноми шлунка: із базисного клінічного дослідження були виключені хворі з показниками АЛТ і АСТ у 1,5 раза вище ВМН, показниками лужної фосфатази, що у 2,5 раза перевищують ВМН, і підвищеним рівнем білірубіну. Для таких хворих будь-які рекомендації щодо зменшення дози відсутні, і препарат можна використовувати лише за суворими показаннями. Дані про дозування Таксотеру® в комбінації з іншими препаратами для хворих з порушенням функції печінки відсутні.

Хворі з нирковою недостатністю

Даних про лікування доцетакселом хворих з тяжким порушенням функції нирок немає.

Нервова система

При розвитку тяжкої периферичної нейротоксичності необхідно знизити дозу.

Серцева токсичність

Серцева недостатність спостерігається у хворих, які застосовують Таксотер® у комбінації з трастузумабом, особливо після хіміотерапії, що включала антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Недостатність може носити середній або важкий ступінь тяжкості та призводити до летального результату.

При плануванні лікування Таксотером® в комбінації з трастузумабом, необхідно проводити попереднє обстеження вихідного стану серцевої діяльності. Надалі необхідно проводити моніторинг функції серця (наприклад, кожні 3 місяці) з метою виявлення хворих, схильних до порушення серцевої діяльності. Подобиці подано в інструкції трастузумабу.

Інші

Під час усього періоду лікування та після нього, протягом не менше 3 місяців, необхідна контрацепція.

Додаткові застереження у випадку ад'ювантної терапії раку молочної залози

Ускладнена нейтропенія

У випадку ускладненої нейтропенії (пролонгована нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекційні захворювання) може знадобитися застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора і зниження дози доцетакселу.

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Такі симптоми, як ранні болі в животі та хворобливість, висока температура, пронос, у тому числі й без нейтропенії, можуть бути ранніми проявами тяжкої шлунково-кишкової токсичності. При виникненні цих симптомів пацієнти підлягають обстеженню і негайному лікуванню.

Застійна серцева недостатність

Під час лікування та у наступному після нього періоді необхідний нагляд за хворими з симптомами застійної серцевої недостатності.

Лейкемія

Ймовірність розвитку гострої мієлоїдної лейкемії у жінок, які застосовують Таксотер[®], доксорубіцин і циклофосфамід порівняна з імовірністю, що спостерігається при інших режимах, які містять антрациклін/циклофосфамід.

Хворі з наявністю 4+ вузлів

У ході проміжного аналізу співвідношення користі та шкоди режиму ТДЦ для хворих з 4 і більше вузлами не було встановлено.

Похилий вік

Дані про застосування комбінації Таксотера[®] в комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом для хворих, старше 70 років відсутні.

Серед 333 хворих з раком простати, які застосовували лікування препаратом Таксотер[®] кожні 3 тижні, 209 чоловік були віком 65 років і старше, а 68 чоловік були старше 75 років. Частота розвитку змін у нігтях серед хворих, які застосовували Таксотер[®], на 10 і більше відсотків вища у віці 65 років і старше, ніж у більш молодому віці. Частота пов'язаних з лікуванням випадків лихоманки, проносу, анорексії та периферичних набряків на 10 і більше відсотків вища серед хворих віком 75 років і більше, ніж у тих, хто молодше 65 років.

Серед 300 хворих з аденокарциномою шлунка (221 чоловік у частині клінічного дослідження III фази і 79 чоловік – у частині дослідження II фази), які одержували Таксотер[®] у комбінації з цисплатиною і 5-фтор урацилом, 74 були віком 65 років і старше та 4 хворих були віком від 75 років. Частота розвитку серйозних побічних реакцій була вищою серед хворих старшого віку. Частота наступних побічних реакцій (всіх ступенів): летаргія, стоматит, нейтропенічні інфекції розвивалися на $\geq 10\%$ частіше серед 65-річних та більш літніх хворих у порівнянні з більш молодими хворими.

У випадку застосування 5-фтор урацилу слід забезпечити ретельний нагляд за хворими похилого віку.

Вагітність і лактація

Даних про застосування доцетакселу вагітними жінками немає. Було показано, що доцетаксел має ембріотоксичну і фетотоксичну дію на кроликів та пацюків і знижує фертильність у пацюків. Подібно іншим цитотоксичним препаратам, доцетаксел може заподіяти шкоду плоду при призначенні його вагітним жінкам. Тому доцетаксел не підлягає

призначенню у період вагітності. Жінкам дітородного віку, які застосовують доцетаксел, слід рекомендувати запобігати вагітності, а у випадку її виникнення негайно повідомити про це лікуючого лікаря.

Доцетаксел є ліпофільною речовиною, однак не відомо, чи проникає він у грудне молоко. Через можливий розвиток побічних реакцій у немовлят, слід припинити годування груддю під час лікування доцетакселом.

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами

Мало імовірно, що доцетаксел впливає на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. В клінічних дослідженнях взаємодія Таксотеру® з іншими препаратами не вивчалась. Дослідження *in vitro* показали, що біо трансформація препарату може змінюватись при одночасному застосуванні препаратів, які пригнічують цитохром P₄₅₀-3A або метаболізуються під впливом цього ферменту, таких як циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, еритроміцин і тролеандоміцин. У зв'язку з цим потрібно дотримуватись обережності при одночасному призначенні цих препаратів, враховуючи потенційну можливість вираженої взаємодії.

Кліренс доцетакселу в комбінації з цисплатиною або карбоплатиною не відрізнявся від такого при моно терапії. Фармакокінетичний профіль цисплатину, що застосовується протягом короткого курсу після інфузії Таксотеру^(R), не відрізняється від такого при застосуванні цисплатину у моно терапії.

Доцетаксел сильно (> 95 %) зв'язується з протеїнами. Хоча можлива взаємодія доцетакселу *in vivo* з одночасно призначеними препаратами формально не досліджувалась, взаємодії *in vitro* з препаратами, які сильно зв'язуються з протеїнами, такими як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропafenон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол і натрію вальпроат, не мали негативного впливу на зв'язування доцетакселу з протеїнами. Крім того, дексаметазон не впливав на зв'язування з протеїнами доцетакселу. Доцетаксел не впливав на зв'язування дигітоксину.

При застосуванні комбінації доксорубіцину і доцетакселу кліренс доцетакселу збільшувався. Обмежені дані, отримані в одному неконтрольованому дослідженні, давали змогу припустити взаємодії між доцетакселом і карбоплатиною. При комбінації з доцетакселом кліренс карбоплатину був приблизно на 50 % більшим за величини, про які раніше повідомляли щодо моно терапії карбоплатиною.

При призначенні в комбінації доцетаксел не впливає на кліренс доксорубіцину і плазменний рівень доксорубіцинолу (метаболіт доксорубіцину). Фармакокінетичні параметри доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не змінювалися при одночасному призначенні.

Клінічне дослідження I фази, в ході якого вивчали взаємні ефекти на фармакокінетику капецитабіну і доцетакселу, показало відсутність впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу (C_{max} і AUC) та відсутність впливу доцетакселу на фармакокінетику важливого метаболіту капецитабіну 5'-ДФУР.

Кліренс доцетакселу при застосуванні в комбінації з цисплатиною відповідав кліренсу при моно терапії. Фармакокінетичний профіль цисплатини, уведеної незабаром після інфузії препарату Таксотер®, не відрізняється від профілю, що спостерігається за цисплатиновою моно терапії.

Комбіноване призначення доцетакселу, цисплатини та 5-фтор урацилу 12хворим з значними пухлинами не впливало на фармакокінетику жодного з їхніх препаратів.

Дію преднізону на фармакокінетику доцетакселу, призначеного разом зі стандартною премедикацією дексаметазоном, вивчали на 42 пацієнтах. Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу не виявлено.

Фармакокінетику доцетакселу в присутності преднізону вивчали в дослідженні на хворих з метастатичним раком передміхурової залози. Доцетаксел метаболізується за допомогою СУР 3А 4; відомо, що преднізон індукує СУР 3А 4. Статистично значимих ефектів преднізону на фармакокінетику доцетакселу неспостерігалось.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі від +2°C до +25°C вмісті, недоступному для дітей.

Особливі умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Термін придатності Таксотеру® 20 мг – 24 місяці.

Термін придатності Таксотеру® 80 мг – 36 місяців.