

**Переклад інструкції для медичного застосування лікарського засобу
що маркетується та планується до ввозу на територію України**

Доцетаксел Аккорд®

Склад

Діюча речовина: Доцетаксел.

Допоміжні засоби: полісорбат 80, етанол безводний, кислота лимонна безводна.

1 флакон 20 мг/1 мл містить 395 мг безводного етанолу.

1 флакон 80 мг/4 мл містить 1,58 г безводного етанолу.

1 флакон 160 мг/8 мл містить 3,16 г безводного етанолу.

Лікарська форма та кількість діючої речовини на одиницю

Флакони 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл і 160 мг/8 мл концентрату для розчину для інфузій.
Концентрат – прозорий розчин, від блідо-жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

Показання до застосування

Доцетаксел Аккорд призначений для:

Рак молочної залози:

- ☐ у поєднанні з доксорубіцином та циклофосфамідом для ад'ювантної терапії операбельного, раку молочної залози із ураженням лімфовузлів.
- ☐ у поєднанні з трастузумабом після лікування доксорубіцином та циклофосфамідом (АС → ТГ) або доцетакселом у поєднанні з трастузумабом та карбоплатином (ТСН) для ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з підвищеною експресією HER2 пухлин.
- ☐ у поєднанні з доксорубіцином для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози (хіміотерапія першої лінії).
- ☐ як монотерапія для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективної попередньої хіміотерапії (хіміотерапія другої лінії).
- ☐ у поєднанні з трастузумабом для лікування метастатичного раку молочної залози з підвищеною експресією HER2 пухлин у пацієнтів, які ще не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.
- ☐ у поєднанні з капецитабіном для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективної попередньої хіміотерапії з застосуванням антрацикліну.

Недрібноклітинний рак легень:

- ☐ у комбінації з цисплатином для лікування пацієнтів з неоперабельним, місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (хіміотерапія першої лінії).
- ☐ як монотерапія для лікування пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу зазначеного захворювання (хіміотерапія другої лінії).

Рак передміхурової залози:

У комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів із гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка:

У поєднанні з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, у тому числі аденокарциномою стравохідно-шлункового з'єднання, які раніше не оперувались або не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Рак голови та ший

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом для неoad'ювантного лікування локально розвиненого плоскоклітинного раку в ЛОР області.

У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для індукційної терапії хворих на місцевопрогресуючу сквамозно-клітинну карциному голови та ший.

Спосіб застосування та дози

Доцетаксел Аккорд повинен застосовуватися тільки лікарями, які мають досвід проведення цитостатичної хіміотерапії.

Доцетаксел потрібно вводити у вигляді одногодинної інфузії внутрішньовенно кожні 3 тижні (див. Інша інформація, Інструкція із застосування).

Премедикація:

Через ризик виникнення реакцій гіперчутливості пацієнтів необхідно ретельно контролювати, особливо під час першої та другої інфузії доцетакселу (див. "Особливості застосування").

Якщо це не протипоказано, премедикація, яка складається з перорального прийому кортикостероїду, може зменшити частоту та тяжкість затримки рідини, а також вираженість реакцій гіперчутливості.

Рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, аденокарцинома шлунка та плоскоклітинний рак голови та ший: кортикостероїд дексаметазон, наприклад, можна вводити в дозі 16 мг на добу (наприклад, 8 мг два рази на добу), протягом 3 днів, починаючи за 1 день до введення доцетакселу.

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.

Рак молочної залози:

Ад'ювантна терапія:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку слід вводити через 1 годину після доксорубіцину в дозі 50 мг/м^2 та циклофосфаміду в дозі 500 мг/м^2 кожні 3 тижні протягом 6 циклів.

Для ад'ювантної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози, з підвищеною експресією пухлин HER2, рекомендована доза доцетакселу становить:

□ АС → ТН: 60 мг/м^2 доксорубіцину (А) внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м^2 циклофосфаміду (С) внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Через 3 тижні після останнього циклу АС 4-го мг/кг трастузумабу (Н) вводять на 1-й день 5-го циклу (у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин), після чого 2 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії) щотижня з 8-го дня 5-го циклу та 100 мг/м^2 доцетакселу (Т) (у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії) на 2-й день 5-го циклу, а потім кожні 3 тижні на 1-й день циклу для всіх решти циклів (всього 4 цикли з доцетакселом).

□ ТСН: 75 мг/м^2 доцетакселу (Т) у поєднанні з карбоплатином (С) з АUC 6 мг/мл/хв кожні 3 тижні. Трастузумаб (Н) вводять щотижня згідно з наступним графіком: 4 мг/кг трастузумабу як початкову дозу в 1-й день 1-го циклу, а потім на 2-й день 75 мг/м^2 доцетакселу та карбоплатину з АUC 6 мг/мл/хв , потім 2 мг/кг трастузумабу на 8 та 15 день. З 2-го по 6-й цикл вводять 75 мг/м^2 доцетакселу в перший день, а потім карбоплатин з АUC 6 мг/мл/хв та 2 мг/кг трастузумабу. Далі слід вводити по 2 мг/кг трастузумабу 8 та 15 днів.

Вперше через 3 тижні після останнього хіміотерапевтичного циклу та протягом 1 року з дня першого прийому кожні 3 тижні вводять 6 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії).

Лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози:

Рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 як монотерапія та 75 мг/м^2 як комбінована терапія з доксорубіцином 50 мг/м^2 кожні 3 тижні.

У комбінації з трастузумабом рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 кожні 3 тижні при щотижневому введенні трастузумабу. Перша інфузія доцетакселу вводиться на наступний день після першої дози трастузумабу. Наступні методи лікування доцетакселом будуть призначені негайно після завершення інфузії трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася.

У комбінації з капецитабіном рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні три тижні. Капецитабін вводять у дозі $1,250 \text{ мг/м}^2$ перорально двічі на добу (протягом 30 хвилин після їжі) протягом 2 тижнів з наступною перервою на 1 тиждень у терапії.

Особливість розрахунку дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла викладені у Загальній характеристиці лікарського засобу капецитабін.

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 кожні 3 тижні. Пацієнтам необхідно призначати протиблювальний засіб та належну гідратацію перед введенням цисплатину. При проведенні лікування після неефективної попередньої хіміотерапії препаратами платини рекомендована доза становить 75 мг/м^2 , що застосовується як монотерапія кожні 3 тижні.

Рак передміхурової залози:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні 3 тижні. 5 мг преднізолону/преднізолону вводять перорально двічі на добу.

Аденокарцинома шлунка:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , з наступним застосуванням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1-3 години (обидва препарати призначати тільки протягом першого дня циклу), негайно після закінчення введення цисплатину застосовувати 5-фторурацил у дозі 750 мг/м^2 на добу шляхом безперервної інфузії протягом 5 днів, починаючи після закінчення інфузії цисплатину. Цей цикл лікування повторювати 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 п. «Коригування доз під час лікування»).

Плоскоклітинний рак голови та шиї:

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

Індукційна хіміотерапія з наступною променевою терапією

Рекомендується застосовувати доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1 годину з наступним введенням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 ; негайно, після закінчення введення цисплатину 5-фторурацилу в дозі 750 мг/м^2 на добу протягом 5 діб. Цей режим застосовувати кожні 3 тижні, загалом проводити 4

цикли. Після хіміотерапії пацієнти повинні бути прооперовані (якщо можливо) та отримувати променеву терапію

Індукційна хіміотерапія з наступною хіміотерапією

Для проведення індукційної терапії у пацієнтів з місцевопрогресуючим плоскоклітинним раком голови та ший (технічно нерезектабельною, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м², що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 годину, одразу після чого в 1-й день циклу слід призначати цисплатину у дозі 100 мг/м² у вигляді інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3 годин, негайно після закінчення введення цисплатину вводити 5-фторурацил у дозі 1000 мг/м²/добу за допомогою безперервної інфузії впродовж 1–4 днів.

У такому режимі ці препарати слід призначати кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримати променеву терапію.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних Загальних характеристиках відповідного лікарського засобу

Коригування доз під час лікування:

Доцетаксел можна застосовувати лише в тому випадку, якщо кількість нейтрофілів становить ≥ 1500 клітин/мм³. Пацієнтам, у яких розвинулась фебрильна нейтропенія в попередньому циклі, повинна проводитись профілактика із застосуванням Г-КСФ у всіх наступних циклах. Оскільки нейтропенія вже може виникнути протягом першого циклу, слід призначати Г-КСФ з урахуванням ризику нейтропенії пацієнтів та діючих рекомендацій.

Доцетаксел як монотерапія або у комбінації з доксорубіцином/(циклофосфамідом):

Якщо на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³ протягом більше 1 тижня під час лікування доцетакселом (як монотерапія або в поєднанні з доксорубіцином/(циклофосфамідом), або виникають гострі тяжкі чи поступово нарастають кумулятивні реакції з боку шкіри чи тяжка периферична нейропатія під час терапії доцетакселом, дозу доцетакселу слід зменшити з 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.

У разі другого епізоду фебрильної нейтропенії або нейтропенічної інфекції пацієнти повинні продовжувати приймати Г-КСФ профілактично, зменшуючи дозу доцетакселу зі 100 до 75 мг/м² (для АС $\rightarrow$ ТГ). У разі терапії схемою ТАС доза доцетакселу знижується з 75 до 60 мг/м².

У пацієнтів із стоматитом 3 або 4 ступеня доза доцетакселу повинна бути зменшена з 100 до 75 мг/м² при терапії АС $\rightarrow$ ТГ та з 75 до 60 мг/м² при терапії схемою ТАС.

У комбінації з цисплатиною:

Для пацієнтів, у яких під час попереднього курсу на тлі прийому доцетакселу у комбінації з цисплатиною і у яких найнижчий показник кількості тромбоцитів протягом попереднього курсу терапії становив < 25000 клітин/ мм^3 , для пацієнтів, у яких розвинулася фебрильна нейтропенія або серйозні негематологічні прояви токсичності препарату, дозу доцетакселу під час наступних курсів слід зменшити до 65 мг/м^2 . Особливості коригування доз цисплатину викладені у відповідній інструкції для медичного застосування.

У поєднанні з капецитабіном:

Залежно від тяжкості небажаних ефектів (рівень проявів токсичності I-IV ступеня відповідно до Національного інституту раку Канади) рекомендується коригувати дози доцетакселу (особливості корекції дози капецитабіну викладені у відповідній інструкції для медичного застосування капецитабіну.).

Токсичність I ступеня: Продовжувати лікування із застосуванням початкового дозування без перерви.

Прояви токсичності II ступеня, що виникли вперше: відкласти лікування до зменшення симптомів токсичності до ступеня 0-I, після чого відновити призначення у дозі, що становить 100 % початкової дози доцетакселу

Перші прояви токсичності III ступеня або виникнення токсичності II ступеня вдруге: терапію слід переривати до зниження симптомів токсичності до 0-I ступеня, після чого поновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м^2 .

При появі токсичності IV ступеня, подальших проявах токсичності III ступеня або II ступеня: терапію доцетакселом слід відмінити.

У комбінації з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Для зменшення ризику ускладненої нейтропенії слід вводити Г-КСФ.

У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, застосовну дозу доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . При появі наступних епізодів ускладненої нейтропенії необхідно зменшити дозу доцетакселу з 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2 . У разі тромбоцитопенії IV ступеня тяжкості доза у доцетакселу слід зменшити з 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Пацієнти можуть отримувати наступні курси лікування доцетакселом тільки після відновлення показників нейтрофілів до рівня > 1500 клітин/ мм^3 і тромбоцитів до рівня > 100000 клітин/ мм^3 . Якщо згадані симптоми токсичності не зникають, лікування доцетакселом слід відмінити.

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів у пацієнтів у разі шлунково-кишкової токсичності, які приймають комбінацію доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу (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 %.
Діарея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити лікування.
Стоматит 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 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 інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів.

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. У пацієнтів з підвищеними показниками сироваткового білірубину та/або збільшенням активності АЛТ і АСТ у > 3,5 рази вище норми у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у більш ніж 6 разів будь-які рекомендації щодо зменшення доз не рекомендуються, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань.

Дані щодо застосування доцетакселу у комбінованій терапії пацієнтам із печінковою недостатністю за іншими показаннями відсутні.

Пацієнти з нирковою недостатністю: Дані щодо застосування доцетакселу пацієнтам із нирковою недостатністю відсутні.

Діти та підлітки: Безпека та ефективність доцетакселу в педіатрії не вивчалися.

Пацієнти літнього віку: На підставі даних фармакокінетики, зібраних у великій групі, особливої потреби в коригуванні дози у пацієнтів літнього віку немає. Однак, оскільки прояви побічних реакцій у них спостерігаються частіше, пацієнтів літнього віку, які отримували Доцетаксел Аккорд у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом, слід ретельно контролювати (див. "Особливості застосування").

Протипоказання

Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких із допоміжних речовин.

Пацієнти з числом нейтрофілів <1500 клітин/мм³.

Період вагітності та годування груддю.

Тяжка печінкова недостатність.

При застосуванні інших препаратів у комбінації з доцетакселом, необхідно також брати до уваги протипоказання до застосування цих лікарських засобів.

Особливості застосування

Для запобігання реакцій затримки рідини та гіперчутливості рекомендується премедикація пероральним кортикостероїдом, якщо це не протипоказано (див. «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості: Через можливі реакції гіперчутливості 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.

Реакції гіперчутливості можуть бути від легкого до помірного ступеня тяжкості. Найпоширенішими симптомами є: почервоніння, висипання/свербежем або без нього, біль у грудях, біль у спині, задишка, гарячка та озноб.

Реакції гіперчутливості з незначними симптомами, такими як почервоніння або локалізовані шкірні реакції, не потребують переривання терапії.

Повідомляли про серйозні побічні реакції у пацієнтів, які отримували премедикацію, включаючи генералізовані висипання/еритему, виражену артеріальну гіпотензію зі зниженням тиску понад 20 мм рт.ст., бронхоспазм або, у дуже рідкісних випадках, анафілаксію із летальним наслідком. Такі реакції потребують негайної відміни доцетакселу та початку симптоматичного лікування.

Серйозні реакції гіперчутливості спостерігалися у 5,3 % пацієнтів, які отримували премедикацію, і у 22,4 %, які не отримували премедикацію. Ці реакції зникали після припинення інфузії та призначення відповідної терапії. Пацієнтам, які мали тяжкі реакції гіперчутливості, повторне лікування доцетакселом протипоказане. У пацієнтів, які вже мали реакцію гіперчутливості на паклітаксел, може розвинутися потенційно летальна реакція гіперчутливості до доцетакселу.

Затримка рідини: Розвиток затримки рідини середнього та тяжкого ступенів спостерігався пізніше у пацієнтів, які отримали премедикацію (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м²), порівняно із пацієнтами, яким премедикація не проводилася (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м²), однак повідомляли про декілька випадків появи цього побічного явища під час ранніх курсів терапії. Затримка рідини не була пов'язана з гострими епізодами олігурії або гіпотензії. Про набряк легень у зв'язку із затримкою рідини повідомляли рідко. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких спостерігається значна затримка рідини в організмі, наприклад у вигляді плеврального, перикардіального випоту та асцити. *Гематотоксичність:* Нейтропенія - найпоширеніший небажаний ефект

доцетакселу. Необхідно ретельно контролювати показники крові всіх пацієнтів, які отримували доцетаксел. Пацієнти можуть отримувати новий цикл доцетакселу лише після відновлення кількості нейтрофілів щонайменше до 1500 клітин на мм^3 . Інформацію про зниження дози в наступних циклах терапії та відповідні симптоматичні заходи можна знайти у розділі «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (TCF), мали меншу ймовірність виникнення фебрильної нейтропенії та/або нейтропенічної інфекції, коли Г-КСФ вводили профілактично. Про вторинні злоякісні новоутворення повідомляли при застосуванні доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, можуть викликати вторинні злоякісні новоутворення. Вторинні злоякісні новоутворення були визначені як нова пухлина у людини, яка перенесла рак у минулому. Вторинні злоякісні новоутворення (гострий мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром, неходжкінську лімфому та рак нирок) можуть виникати через кілька місяців або років після лікування доцетакселом. Пацієнтів необхідно контролювати на предмет вторинних злоякісних новоутворень.

Після середнього спостереження за 83 місяці гострий мієлолейкоз стався у 3 із 744 пацієнтів, які отримували схему ТАС (0,4 %), і у 1 із 736 пацієнтів, які отримували 5-FU/доксорубіцин/циклофосфамід (0,1 %).

Потужні інгібітори CYP3A4: Слід уникати одночасного застосування препарату Доцетаксел Аккорд та потужних інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол.

Пацієнти літнього віку: із 221 пацієнта, який отримував доцетаксел у поєднанні з цисплатином та 5-фторурацилом (TCF) у клінічному дослідженні раку шлунка, 54 пацієнти були віком від 65 років, 2 з них – віком від 75 років. Кількість учасників дослідження віком від 65 років була недостатньою для визначення того, чи реагують вони інакше, ніж пацієнти молодшого віку. Однак частота серйозних побічних ефектів була вищою у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших. Наступні небажані ефекти (усі їх ступені) були принаймні на 10 % частішими у пацієнтів віком 65 років, ніж у молодших: млявість, стоматит, діарея, фебрильна нейтропенія та нейтропенічна інфекція. Пацієнтів літнього віку, які отримували TCF, слід ретельно контролювати.

При 5,5 % та 6,6 % відповідно частка літніх пацієнтів, які приймали лікування АС → ТН або ТСН, була занадто низькою, щоб можна було робити висновки про небажані ефекти, залежні від віку (< 65 років проти ≥ 65 років).

Печінкова недостатність: У пацієнтів, які отримували доцетаксел 100 мг/м^2 , рівні трансаміназ (АЛТ та/або АСТ) перевищують у 1,5 разів ВМН, а рівень лужної фосфатази перевищує у 2,5 рази ВМН, існує підвищений ризик виникнення серйозних несприятливих наслідків, такі як летальний наслідок, пов'язаний з токсичністю, включаючи сепсис та шлунково-кишкові кровотечі з можливим летальним наслідком, фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астения. Тому для таких пацієнтів рекомендується доза доцетакселу 75 мг/м^2 . Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубину ($> \text{ВМН}$) і/або АЛТ і АСТ більше ніж у 3,5 раза

порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел не слід застосовувати, якщо немає нагальної потреби. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях хворим із порушеннями функції печінки немає. Доцетаксел протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності (див. "Спосіб застосування та дози" та "Протипоказання").

Вміст етанолу у препараті Доцетаксел Аккорд слід брати до уваги при призначенні пацієнтам з печінковою недостатністю (див. "Склад").

Нервова система: Виникнення серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату (див. «Спосіб застосування та дози»). Прояви нейросенсорних реакцій легкого та помірного ступенів включали парестезію, дизестезію або больові відчуття, в тому числі відчуття печіння. Нейромоторні реакції проявлялися загальною слабкістю. Дані щодо регресу цих порушень є у 35,3 % пацієнтів, які в результаті лікування доцетакселом у вигляді монотерапії в дозі 100 мг/м² виявили нейротоксичні прояви. Ці реакції зникали протягом 3 місяців. У рідкісних випадках після прийому доцетакселу спостерігаються судоми або тимчасова втрата свідомості. Ці реакції іноді виникають під час інфузії.

Шлунково-кишкові реакції: Рекомендується дотримуватися обережності у пацієнтів з нейтропенією, особливо за наявності підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Ентероколіт може розвинути в будь-який час і призвести до летального наслідку з першого дня його появи. За пацієнтами необхідно здійснювати ретельний моніторинг на предмет ранніх проявів серйозних токсичних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, таких як біль у животі та хворобливість, гарячка, діарея, з нейтропенією або без неї. Ці симптоми потрібно швидко оцінити та лікувати.

Кардіотоксичність: Серцева недостатність спостерігалася у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з трастузумабом, особливо після хіміотерапії антрацикліном (доксорубіцин або епірубіцин). Вона може бути від помірного до тяжкого ступеня і може мати летальний наслідок (див. "Побічні реакції").

Про шлуночкову аритмію, включаючи тахікардію (іноді летальну), повідомляли у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з терапією, такою як доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід (див. «Побічні реакції»).

До початку лікування рекомендується провести кардіологічне обстеження. Попросіть пацієнта повідомити про нерегулярне та/або прискорене серцевбиття, сильну задишку, запаморочення та/або непритомність.

Розлади з боку органів зору: Повідомляли про кістоподібний набряк макули (КНМ) у пацієнтів, які отримували доцетаксел та інші таксани. Пацієнти, у яких спостерігається зміна зору, повинні негайно пройти комплексне офтальмологічне обстеження. У разі встановлення діагнозу КНМ лікування доцетакселом слід припинити і розпочати відповідне лікування.

Допоміжні речовини: Вміст етанолу в препараті Доцетаксел Аккорд (див. "Склад") є шкідливим для пацієнтів, які страждають на алкоголізм.

Слід враховувати вміст спирту у препараті у разі призначення його вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, а також дітям і пацієнтам із груп

високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Необхідно брати до уваги можливий вплив препарату на центральну нервову систему.

Вміст етанолу може впливати на ефекти інших лікарських засобів.

Вміст етанолу може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та керувати машинами.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні препаратів, які викликають індукцію цитохрому P450-3A, інгібують його або метаболізуються під його дією (можуть обумовлювати його конкурентне інгібування), таких як циклоспорин, кетоконазол, еритроміцин.

Одночасне лікування інгібіторами CYP3A4: У разі комбінованого лікування із інгібіторами CYP3A4 небажані ефекти, пов'язані з доцетакселом, можуть посилюватися через зниження метаболізму. Якщо одночасне лікування сильним інгібітором CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол) є необхідним, необхідний ретельний клінічний моніторинг. Рекомендовано здійснювати ретельний клінічний нагляд та корекцію дози доцетакселу під час лікування потужними інгібіторами CYP 3A4. У фармакокінетичному дослідженні за участю 7 пацієнтів було продемонстровано, що одночасне застосування доцетакселу з потужним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводить до суттєвого зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Капецитабін: Дослідження фази I показало, що капецитабін та доцетаксел не впливають на фармакокінетику один одного.

Жодних інших клінічних досліджень не було проведено для дослідження взаємодії доцетакселу з іншими лікарськими засобами.

Зв'язування доцетакселу з білками плазми крові є високим (> 95 %). Дослідження взаємодії *in vitro* із речовинами, які також мають високий рівень зв'язування з білками плазми (такі як еритроміцин, дифенгідраміні, пропранолол, пропafenон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол та натрію вальпроат), не погіршували зв'язування доцетакселу з білками плазми. Крім того, не погіршує зв'язування доцетакселу з білками плазми і дексаметазон. Доцетаксел не впливає на зв'язування з білками плазми дигітоксину.

Не було доказів взаємодії між доцетакселом та цисплатином.

Дані з літератури та результати конкретного дослідження фармакокінетичної взаємодії не показали впливу доксорубіцину на фармакокінетичний профіль доцетакселу.

Не спостерігалось впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Доцетаксел слід вводити з обережністю пацієнтам, які також отримують інгібітори протеази (наприклад, ритонавір), відомі як інгібітори або субстрати цитохрому Р450.

Вагітність/лактація

Доцетаксел протипоказаний під час вагітності та у період годування груддю. Доклінічні дослідження показують, що доцетаксел є ембріотоксичним та фетотоксичним у щурів та кролів та знижує фертильність у щурів. Дослідження щодо застосування доцетакселу у період вагітності відсутні. Як і інші цитотоксичні препарати, доцетаксел може завдати шкоди плоду; тому доцетаксел не слід застосовувати під час вагітності. Жінки дітородного віку, які отримують доцетаксел, повинні уникати вагітності. Під час лікування та протягом принаймні 3 місяців після закінчення лікування доцетакселом необхідно вживати ефективних засобів контрацепції. Якщо вагітність все ж настала, слід негайно повідомити про це лікаря.

Доцетаксел - ліпофільна речовина, але невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Через можливі несприятливі наслідки для немовляти, годування груддю не слід розпочинати під час лікування доцетакселом.

Вплив на здатність керувати автомобілем та або іншими механізмами

Вплив на здатність керувати автомобілем та або іншими механізмами не досліджувався. Враховуючи можливі побічні реакції, доцетаксел може впливати на вашу здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Тому пацієнтів слід попередити про можливі наслідки лікування доцетакселом. Крім того, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами, якщо такі ефекти виникають. Вміст етанолу у флаконі препарату Доцетаксел Аккорд може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами.

Побічні реакції

З пацієнтів, які отримували Доцетаксел як монотерапію, 1312 отримували 100 мг/м², а 121 пацієнт отримував 75 мг/м² доцетакселу. У поєднанні з доцетакселом (75 мг/м²) 258 пацієнтів отримували доксорубіцин, 406 - цисплатин, 92 - трастузумаб, 255 - капецитабін, 332 - преднізолон/преднізолон, 744 - доксорубіцин/циклофосфамід та 395 - цисплатин/5-фторурацил. 859 пацієнтів із раком голови та шиї отримували цисплатин/5-фторурацил.

Нейтропенія – найпоширеніша побічна реакція доцетакселу, вона має оборотний та некумулятивний характер; в середньому пік зниження кількості нейтрофілів у крові спостерігається на 7-у добу; середня тривалість тяжкої нейтропенії (<500 клітин/мм³) у середньому становить 7 днів), Частота розвитку побічних ефектів визначалася таким чином: дуже часто (>1/10), часто (>1/100 та <1/10), нечасто (>1/1000 та <1/100), рідко (>1/10 000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10 000), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Інфекції та інвазії

Дуже часто: Інфекції (11-20 %; G3/4: 5-6 %, включаючи сепсис та пневмонію; летальний наслідок: 2 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Назофарингіт (15 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечостатевого шляху, нейтропенічний сепсис.

<2 %: Інфекції нижніх дихальних шляхів, фарингіт, отит, сепсис, бронхопневмонія.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні пухлини (включаючи кістки та поліпи)

Частота невідома: Вторинні злоякісні новоутворення (див. "Опис окремих побічних реакцій").

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Іноді: гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Моноterapia:

Дуже часто: Нейтропенія (81-97 %; G3/4: 54-76 %), анемія (90-93 %; G3/4: 3,2-11 %), нейтропенія з лихоманкою (8-12 %), тромбоцитопенія (8-10 %; G3/4: 0,2-2 %).

Часто: Кровотеча.

Рідкісний: Кровотечі при тромбоцитопенії G3/4.

Дуже рідкісний: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові

У поєднанні з капецитабіном, цисплатиною/5ФУ або АС → ТН:

Дуже часто: Тромбоцитопенія (26-38 %; G3/4: 1,2-7,7 %).

Часто: Зниження рівня протромбіну.

ТСН:

Дуже часто: Лейкопенія (83 %; G3/4: 48 %), тромбоцитопенія (63,2 %; G3/4: 5,4 %).

Розлади з боку імунної системи

Дуже часто: Реакції гіперчутливості (3-26 %; G3/4: 1,4-5 %).

Рідкісний: анафілактичний шок.

Дуже рідкісний: анафілактичний шок, що призводить до летального наслідку у пацієнтів з премедикацією.

АС → ТН або ТСН:

Часто: Риніт.

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Біль у спині 7 % (G> 3/4: 1 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Біль у спині 10 % (всі ступені).

Індивідуальні випадки: Реакція гіперчутливості.

Розлади з боку метаболізму і порушення харчування

Дуже часто: Анорексія (17-19 %; G3/4: 2 %).

Рідкісні випадки: Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія.

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: збільшення маси тіла або втрата ваги (6,6-15 %; G3/4: 0,1-0,3 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Гіперглікемія (58 %; G3/4: 6 %).

Часто: Зневоднення, анорексія.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Анорексія (15-45 %; G3/4: 0,6-10,4 %).

Психічні розлади

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Безсоння (11 %), анорексія (АС → ТН: 19 %; G3/4: 0,5 %; ТСН: 21 %; G3/4: 0,5 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Депресія.

Розлади з боку нервової системи

Дуже часто: нейросенсорні розлади (24-50 %; G3: 1-4 %), нервово-рухові розлади (4-14 %; G3/4: до 4 %).

Часто: Розлади смаку.

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Часто: нейрокортикальні та нервово-мозочкові розлади.

Іноді: Синкопе, сонливість.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Головний біль (21 %), порушення смаку (14 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Зміни смаку (18 %; G3/4: 1 %).

Часто: Запаморочення, сонливість (без запаморочення), головний біль, периферична нейропатія, безсоння, полінейропатія.

<2 %: порушення нюху, седация, атаксія, мігрень, синкопе, невралгія.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: сенсорна нейропатія (30-45 %; G3/4: 0,6-1,9 %), порушення смаку (27-30 %), головний біль (15-16 %; G3/4: 0,3-0,6%).

Поширені: запаморочення, рухова нейропатія.

Розлади з боку органів зору: Рідкісні: Сльозотеча з кон'юнктивітом або без нього, оклюзія слізних проток із надмірною слезотечею. Повідомляли про кістозний набряк макули (КМН) у пацієнтів, які отримували доцетаксел та інші таксани.

Дуже рідкісні: оборотні зорові розлади (спалахи світла, скотоми) під час інфузії у зв'язку з реакціями гіперчутливості.

У поєднанні з преднізолоном/преднізолоном, доксорубіцином/циклофосфамідом:
Часто: Сльозотеча, кон'юнктивіт з доксорубіцином/циклофосфамідом.

У поєднанні з трастузумабом

Дуже часто: Сльозотеча (21 %), кон'юнктивіт (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Сльозотеча (12 %).

Часто: Кон'юнктивіт, подразнення очей.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Часто: Кон'юнктивіт.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Сльозотеча (10-21 %; G3/4: 0,3 %).

Часто: Кон'юнктивіт.

Розлади з боку органу слуху та лабіринту

Рідкісні: Ототоксичність, розлади слуху, зниження слуху.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Часто: зміни слуху.

Розлади з боку серця Повідомляли про такі побічні ефекти, як периферичний набряк та плеврит, перикардит, асцит та збільшення ваги. Периферичний набряк зазвичай проявляється спочатку в нижніх кінцівках, потім може поширюватися далі і призводити до збільшення маси тіла на 3 кг і більше. Частота та ступінь тяжкості затримки рідини залежать від загальної дози доцетакселу та премедикації (див. "Особливості застосування"). Усього в 26 пацієнтів групи ТАС розвинулася застійна серцева недостатність (ЗСН) протягом періоду дослідження, в більшості випадків протягом періоду спостереження. У зв'язку із ЗСН померли 2 пацієнти групи ТАС та 4 пацієнти групи ФАС. Вищий ризик у групі ТАС протягом першого року.

Дуже часто: набряки (25-64 %; тяжкі: 1-7 %).

Часто: Нерегулярне серцебиття/тахікардія, гіпотонія, гіпертонія.

Іноді: Серцева недостатність.

Рідкісний: Венозна тромбоемболія, інфаркт міокарда.

У поєднанні з доксорубіцином, капецитабіном, преднізолоном/преднізолоном, доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Серцева недостатність (14 %; G3/4: 3 %; летальний наслідок: 0,5 %) з доксорубіцином; вазодилатація (20 %; G3/4: 0,9 %) з доксорубіцином/циклофосфамідом.

Часто: Серцева недостатність з преднізолоном/преднізолоном та доксорубіцином/циклофосфамідом; припливи, тромбофлебіт при поєднанні з капецитабіном.

Іноді: Флебіт, лімфоедема з доксорубіцином/циклофосфамідом.

У поєднанні з терапіями, такими як доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід:

Частота невідома: шлуночкові аритмії, включаючи тахікардії, іноді летальні.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Лімфоедема (11 %).

Часто: Симптоматична серцева недостатність.

АС → ТН або ТСН:

Часто: погіршення функції лівого шлуночка, серцебиття, синусова тахікардія, гіпотензія.

Протягом 3 років сукупна частота всіх симптоматичних серцевих подій становить 2,36 % та 1,16 % відповідно до групи АС → ТН та ТСН (порівняно з 0,52 % у контрольній групі з АС-Т).

Протягом 3 років сукупна частота подій ЗСН 3-го чи 4-го ступеня становила 1,9 % або 0,4 % у групі ТН або ТСН (порівняно з 0,3 % у контрольній групі з АС-Т).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: *Дуже часто:* Задишка (16 %; G3/4: 3 %).

Рідкісні: Гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальна пневмонія, інтерстиціальна хвороба легень, дихальна недостатність, легеневий фіброз, пневмонія, спалах радіаційно-індукованих реакцій, іноді з летальним результатом. Променевий пневмоніт у пацієнтів, які паралельно отримують променеву терапію.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: носова кровотеча (18 %), фаринголарингеальний біль (16 %), кашель (13 %), ринорея (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Біль у горлі (11 %; G3/4: 2 %).

144

Часто: Кашель, носова кровотеча, ринорея, біль у грудях.

АС → ТН або ТСН:

Часто: Кашель (3-6 %, G3/4: 0,2 %).

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: Стоматит (25-42 %; G3/4: 2-5 %), діарея (12-41 %; G3/4: 2-4 %), нудота (30-41 %; G3/4: 3-4 %) , блювання (17-25 %; G3/4: 1-3 %).

Часто: Запори, біль у животі, шлунково-кишкові кровотечі.

Рідкісний: Ілеус, кишкова непрохідність, зневоднення через шлунково-кишкові розлади (включаючи перфорацію шлунково-кишкового тракту та ентероколіти), ентероколіти (включаючи коліт, ішемічний коліт і нейтропенічний ентероколіт), іноді летальні.

У поєднанні з доксорубіцином, цисплатином, доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Блювання (43-53 %; G3/4: 4-8 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Запор (27 %), диспепсія (14 %), біль у животі (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Стоматит (67 %; G3/4: 18 %).

Часто: Сухість у роті, метеоризм, біль у роті, дисфагія.

<2 %: Ілеус, некротизуючий ентероколіт, виразка стравоходу, геморагічна діарея, геморой.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Діарея (75 %; G3/4: 20 %), нудота (72 %; G3/4: 15 %), блювання (61 %; G3/4: 15 %), стоматит (59 %; G3/4: 21 %).

Часто: Езофагіт/дисфагія/одинофагія.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Стоматит/фарингіт (52-65 %; G3/4: 1,4-3 %), блювання (39-55 %; G3/4: 3,0-6,4 %), нудота (49-57 %; G3/4: 4,6-5,3 %), діарея (45-56 %; G3/4: 4,9-5,1 %); Запор (22-27 %; G3/4: 0,6-0,9 %), диспепсія (19-20 %; G3/4: 0,4-1,5 %), біль у животі або спазми (12-13 %; G3/4: 0,4-0,5 %).

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Часто: Збільшення рівня білірубіну (G3/4), лужної фосфатази та трансаміназ (АСТ, АЛТ).

Дуже рідкісні: Гепатит, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів із наявними проблемами з печінкою.

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Збільшення рівня білірубину (22 %; G3/4: 8 %), АСТ (СГОТ; 22 %; G3/4: 2 %), АЛТ (СГПТ; 19 %; G3/4: 1 %) та лужної фосфатази (26 %).

<2 %: Жовтяниця, печінкова недостатність, печінкова кома, гепатотоксичність.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Збільшення рівня АЛТ (53-54 %; G3/4: 1,8-2,4 %), АСТ (38-43 %; G3/4: 0,8-1,0 %) та лужної фосфатази (19 -20 %; G3/4: 0,3 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже часто: Алопеція (38-79 %), локалізована еритема (локалізовані висипання на кистях рук, стопах, включаючи тяжкий долонно-підшовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітці, яке часто супроводжувалося свербіжем, (2,7-57 %; G3/4: 1- 6 %), зміни нігтів, включаючи гіпо- або гіперпігментацію, відшарування нігтів, біль у нігтях (10-28 %; G3/4: 1-3 %). 73 % цих розладів мали від легкого до помірного ступінь тяжкості та були оборотними протягом 21 дня. Зазвичай реакції з'являлися приблизно через 1 тиждень після початку лікування доцетакселом.

Дуже рідкісні: Мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєла, шкірні реакції, схожі на склеродермію.

Частота невідома: Повідомляли про випадки необоротної алопеції.

У поєднанні з преднізолоном/преднізолоном:

Часто: Екзантема, десквамация.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Висипання (24 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Долонно-підшовний синдром (63 %; G3/4: 24 %).

Часто: Еритема, сухість шкіри, порушення пігментації, свербіж, набряк обличчя.

<2 %: атопічний дерматит, почервоніння обличчя, целюліт, сонячний кератоз.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Часто: Сухість шкіри.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Зміна нігтів (23-40 %), лущення шкіри, висипання (23-26 %; G3/4: 0,4-1,3 %), почервоніння обличчя (18-22 %).

Часто: Сухість шкіри.

Розлади з боку м'язової та скелетної системи, а також сполучної тканини

Дуже часто: Міалгія (6-20 %; G3/4: до 1 %).

Часто: Артралгія.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Артралгія (27 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Міалгія (33-51 %; G3/4: 1,4-4,9 %), артралгія (22-40 %; G3/4: 1,0-3,0 %).

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів

<2 %: Ниркова недостатність.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Затримка сечі (15 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Затримка рідини (51-52 %; G3/4: 1,4-1,5 %).

Часто: Підвищення рівня креатиніну.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочної залози

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Аменорея (58 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: нерегулярна менструація (29 %; G3/4: 19,9 %), затримка рідини (32 %; G3/4: 21,4 %).

Загальні порушення та порушення у місці введення

Дуже часто: Астенія/втомлюваність (49-62 %; G3/4: 11-12 %), біль (11-17 %; G3/4: 1-3 %).

Часто: Реакції у місці ін'єкції, такі як гіперпігментація, запалення, почервоніння або сухість шкіри, флебіт або екстравазація та венозний набряк; біль у грудях без ураження серця або дихання.

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

Частота невідома: Повідомляли про випадки розвитку рецидивної реакції в місці ін'єкції (рецидив реакції шкіри у місці, в якому раніше відмічалася екстравазація, після введення доцетакселу в іншу ділянку), проведеної в ділянку, на якій раніше відмічалася екстравазація..

У поєднанні з доксорубіцином, цисплатином, капецитабіном, доксорубіцином/циклофосфамідом, цисплатином та 5-фторурацилом:

Дуже часто: Гарячка (17-43 %; G3/4: ≤1 %), збільшення маси тіла (12,5 %).

Часто: Зниження маси тіла .

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Гарячка (29 %), грипоподібний синдром (12 %), біль у грудях (11 %), озноб (11 %).

Часто: Летаргія.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Летаргія (56 %, G3/4: 19 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Втолюваність (80-81 %; G3/4: 6,6-6,9 %), гарячка (7-11 %; G3/4: 0,3-0,4 %).

Часто: Біль у кістках (6,3-9,7 %; G3/4: 0,1-0,4 %), біль (5,4-8,1 %; G3/4: 0,4 %), носова кровотеча (G3/4: 0,6 %), реакції у місці введення (4,7-5,8 %; G3/4: 0,1-0,2 %), сухість у роті (2,7-4 %), тремор/озноб (5,1-5,9 %).

Інші часті реакції:

Найпоширеніші побічні явища в дослідженні ТAХ316 (див. "Фармакологічні властивості"), що мали місце на початку терапії та зберігалися у періоді спостереження у пацієнтів з ТАС (середній період спостереження 8 років), описані нижче. Більшість цих реакцій зникли у наступний період.

Найчастіші реакції у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином та циклофосфамідом. (ТАХ316) доцетаксел 75 мг/м ² + доксорубіцин 50 мг/м ² + циклофосфамід 500 мг/м ² . n = 744		
Тип реакції	Частота від початку лікування до періоду спостереження: n (%)	Частота наприкінці періоду спостереження: n (%)
Алопеція	687 (92,3)	29 (3,9)
Астенія	236 (31,7)	29 (3,9)
Аменорея	202 (27,2)	121 (16,3)
Лімфоедема	11 (1,5)	6 (0,8)
Периферичний набряк	119 (16,0)	19 (2,6)
Периферична сенсорна нейропатія	84 (11,3)	10 (1,3)

Опис окремих побічних реакцій:

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні пухлини (включаючи кістки та поліпи)

Спостерігалися вторинні злоякісні новоутворення (поодинокі випадки) при застосуванні доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, можуть викликати вторинні злоякісні новоутворення, включаючи неходжкінську лімфому та рак нирки.

Після 10 років спостереження дослідження TAX316 у 3 із 744 (0,4 %) пацієнтів, які отримували доцетаксел з доксорубіцином та циклофосфамідом (ТАС), та у 1 із 736 (0,1 %) пацієнтів, які отримували фторурацил з доксорубіцином, і циклофосфамід, виник гострий мієлолейкоз. У пацієнта з групи застосування ТАС виник гострий мієлолейкоз протягом періоду спостереження (середній період спостереження 8 років). Мієлодиспластичний синдром виник у 2 випадках із 744 (0,3 %) у пацієнтів, які отримували доцетаксел з доксорубіцином та циклофосфамідом, та у 1 із 736 пацієнтів (0,1 %), які отримували фторурацил з доксорубіцином та циклофосфамідом.

Розлади з боку імунної системи

Повідомляли про потенційно летальні реакції гіперчутливості на фоні прийому доцетакселу у пацієнтів, які раніше мали реакцію гіперчутливості на паклітаксел.

Порушення з боку обміну речовин і харчування:

Повідомляли про випадки електролітного дисбалансу. Повідомляли також про випадки гіпонатріємії, в основному пов'язані з дегідратацією, блюванням або пневмонією. Спостерігалися випадки гіпокаліємії, гіпомагніємії та гіпокальціємії, які, як правило, асоціюються із шлунково-кишковими розладами та особливо діареєю.

Шлунково-кишкові розлади

Повідомляли про рідкісні випадки ентероколіту, включаючи коліт, ішемічний коліт та нейтропенічний ентероколіт з потенційно летальним наслідком (частота невідома).

Крім того, повідомляли про рідкісні випадки зневоднення після шлунково-кишкових реакцій, таких як ентероколіт та перфорація кишечника. Повідомляли також про рідкісні випадки кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Повідомляли про випадки розвитку рецидивної реакції в місці ін'єкції (рецидив реакції шкіри у місці, в якому раніше відмічалася екстравазація, після введення доцетакселу в іншу ділянку), проведеної в ділянку, на якій раніше відмічалася екстравазація.

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти після реєстрації має велике значення. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик препарату. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозри про нові чи серйозні побічні ефекти через Інтернет-портал ElViS (Електронна система звітності). Інформацію про це можна знайти за адресою www.swissmedic.ch.

Передозування

Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату. Специфічний антидот доцетакселу дотепер невідомий. У разі передозування препарату необхідно госпіталізувати пацієнта у спеціалізоване відділення та проводити ретельний моніторинг життєвих функцій. Насамперед при передозуванні передбачається розвиток таких розладів, як пригнічення функції кісткового мозку, периферичні нейротоксичні порушення та запалення слизових оболонок. Після встановлення факту передозування потрібно якнайшвидше ввести пацієнту терапевтичні дози Г-КСФ. Якщо є необхідність, вживають інших необхідних симптоматичних заходів.

Фармакологічні властивості Код АТХ: L01CD02

Діюча речовина препарату Доцетаксел Аккорд - доцетаксел, належить до класу таксанів. 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, яка відіграє важливу роль у реалізації життєвих функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі.

Клоногенний аналіз *in vitro* показав цитотоксичність доцетакселу щодо різних ліній пухлинних клітин мишей і людини, а також до клітин щойно видалених пухлин людини. Доцетаксел досягає значних концентрацій у міжклітинній рідині і забезпечує високу тривалість життя клітин. Крім того, доцетаксел виявляє активність щодо деяких (хоча і не всіх) клітинних ліній, у яких відбувається експресія р-глікопротеїну, що 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.

Клінічні дані при лікуванні раку молочної залози

Доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом (ад'ювантна терапія)

У відкритому дослідженні фази III 1491 жінка з операбельним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлівотримувала або 75 мг/м² доцетакселу, 50 мг/м² доксорубіцину та 500 мг/м² циклофосфаміду (ТАС), або 5-фторурацил у дозі 500 мг/м², 50 мг/м² доксорубіцину та 500 мг/м² циклофосфаміду (FAC). Лікування було розпочато протягом 60 днів після хірургічного втручання і

складалося з 6 циклів ТАС або FAS, після чого протягом 5 років отримували тамоксифен. Пацієнти, які перенесли люмпектомію (15,9 %) або квадрантну резекцію (24,9 %), отримували променеву терапію після хіміотерапії. Променева терапія проводилася також у половини пацієнтів після мастектомії. Через п'ять років після рандомізації у 23,1 % жінок групи ТАС ($n = 745$) і 30,4 % жінок групи FAS ($n = 746$) виявили рецидив або іншу пухлину (11,5 % коефіцієнт повторення, з яких $n = 7$ проти 8 з пухлиною в іншій молочній залозі). Більшість складали віддалені метастази, співвідношення ризиків 0,72 (95 % ДІ 0,59, 0,88), $p = 0,001$. При розбитті на підгрупи співвідношення ризиків для 1-3 уражених лімфатичних вузлів становив 0,61 (0,46, 0,82), а для ≥ 4 уражених лімфатичних вузлів - 0,83 (0,66, 1,08). Жінки до менопаузи показали кращі результати, ніж жінки в постменопаузі. Пацієнти, які мали показник працездатності 100 % (Карнофський) і отримували ад'ювантне випромінювання, також мали перевагу. Було створено дві проміжні оцінки та підсумковий аналіз. Остаточний аналіз був зроблений після того, як всі пацієнти пройшли 10-річне спостереження (за винятком подій DFS або пацієнтів, які раніше втратили контакт). Основними критеріями ефективності були безрецидивна виживаність (БРВ) та загальна виживаність (ЗВ). Остаточний аналіз був проведений після медіанного спостереження протягом 96 місяців. Було продемонстровано, що БРВ у групі ТАС є значно довшою порівняно з групою FAS. Частота рецидиву протягом 10 років була нижчою у групі ТАС порівняно з групою FAS (39 % проти 45 %), що відповідає абсолютному зниженню ризику на 6 % ($p = 0,0043$). ЗВ через 10 років також була значно довшою у групі ТАС порівняно з групою FAS (76 % проти 68 %), що відповідає 7 % зменшенню абсолютного ризику летального наслідку ($p = 0,002$). Вторинним критерієм ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Остаточний аналіз був проведений після медіанного спостереження протягом 96 місяців. Було продемонстровано, що БРВ у групі ТАС є значно довшою порівняно з групою FAS. Частота рецидиву протягом 10 років була нижчою у групі ТАС порівняно з групою FAS (39 % проти 45 %), що відповідає абсолютному зниженню ризику на 6 % ($p = 0,0043$). Загальна виживаність через 10 років також була значно довшою у групі ТАС порівняно з групою FAS (76 % проти 68 %), що відповідає 7 % зменшенню абсолютного ризику летального наслідку ($p = 0,002$).

Доцетаксел у поєднанні з трастузумабом після лікування доксорубіцином та циклофосфамідом (АС $\rightarrow$ ТГ) або доцетакселом у поєднанні з трастузумабом та карбоплатином (ТСН) (ад'ювантна терапія для пацієнтів з операбельним раком молочної залози, у яких спостерігається підвищена експресія HER2 пухлинними клітинами)

Досліджено ефективність та безпеку доцетакселу в поєднанні з трастузумабом у якості допоміжної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози, у яких спостерігається підвищена експресія HER2 пухлинними клітинами (з ураженням лімфатичних вузлів або без ураження лімфатичних вузлів). Всього 2222 пацієнтів були рандомізовані та 3174, які отримували АС-Т порівняно з АС $\rightarrow$ ТГ або ТСН.

□ АС $\rightarrow$ ТН: 60 мг/м² доксорубіцину внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м² циклофосфаміду внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Через 3

тижні після останнього циклу АС 4-го мг/кг трастузумабу вводять на 1-й день 5-го циклу (у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин), після чого 2 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії) щотижня від 8-й день 5-го циклу та 100 мг/м² доцетакселу (як 1-годинна внутрішньовенна інфузія) на 2-й день 5-го циклу, а потім кожні 3 тижні на 1-й день циклу для всіх інших циклів (усього 4 цикли з доцетакселем).

Вперше через 3 тижні після останнього циклу хіміотерапії та протягом 1 року з дня першого прийому кожні 3 тижні вводять 6 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії).

□ ТСН: На 1-й день 1-го циклу 4 мг/кг трастузумабу в якості навантажувальної дози протягом 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії, а потім 2 мг/кг трастузумабу протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії, 1 раз на тиждень з 8-го дня по 3-й тиждень після останнього циклу хіміотерапії.

На другий день першого циклу, а потім у перший день циклу вводять 75 мг/м² доцетакселу в якості 1-годинної внутрішньовенної інфузії, а потім карбоплатин (AUC 6 мг/мл/хв) протягом 30-60 хвилин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Всього необхідно циклів з доцетакселем та карбоплатином. Вперше через 3 тижні після останнього циклу хіміотерапії, а потім протягом 1 року з дня першого прийому 6 мг/кг трастузумабу вводять у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

□ АС-Т (контрольна група): 60 мг/м² доксорубіцину внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м² циклофосфаміду внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів, з подальшим застосуванням 100 мг/м² доцетакселу у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Результати другої проміжної оцінки після середнього періоду спостереження 36 місяців показують, що схема АС → ТН або ТСН як ад'ювантна терапія у пацієнтів із HER2-позитивним операбельним раком молочної залози порівняно з контрольною групою (АС-Т) як без рецидивна виживаність (БРВ), так і загальна виживаність (ЗВ) статистично збільшуються; БРВ: співвідношення ризиків 0,61 (0,49-0,77) $p < 0,001$ або 0,67 (0,54-0,83) $p = 0,0003$; ЗВ: співвідношення ризиків 0,58 (0,40-0,83) $p = 0,0024$ або 0,66 (0,47-0,93) $p = 0,0182$.

Користь, яка спостерігається в загальній популяції, не залежить від стану лімфатичних вузлів і залишається в підгрупах.

Доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином

У великому рандомізованому дослідженні фази ІІІ, в якому брали участь 429 пацієнтів із раніше нелікованим метастатичним раком молочної залози, порівнювали комбінацію доксорубіцину 50 мг/м² та 75 мг/м² доцетакселу, яку застосовували кожні 3 тижні, з комбінацією доксорубіцину 60 мг/м² та 600 мг/м² циклофосфаміду кожні 3 тижні.

□ Час до прогресування захворювання (ТТР) був значно вищим у групі доцетакселу (37,3 тижні), ніж у контрольній (31,9 тижнів), $p = 0,0138$.

□ Загальна частота відповіді була значно вищою у групі доцетакселу (59,3 %), ніж у контрольній групі (46,5 %), $p = 0,009$.

□ Середній час до прогресування був значно вищим у групі доцетакселу (25,6 тижнів), ніж у контрольній (23,7 тижнів), $p = 0,0479$.

Доцетаксел у якості монотерапії

У двох рандомізованих дослідженнях фази III з участю 326 хворих на рак молочної залози, у яких лікування алкілюючими агентами виявилось неефективним, і 392 пацієнтів з раком молочної залози, у яких терапія антрациклінами виявилась неефективною, отримували або доцетаксел (100 мг/м^2 кожні 3 тижні), або доксорубіцин (75 мг/м^2 кожні 3 тижні).

Хоча ЗВ (15 місяців проти 14 місяців, $p = 0,38$) та БРВ (27 тижнів проти 23 тижнів, $p = 0,54$) були порівняними, доцетаксел підвищив швидкість відповіді (52 % проти 37 %, $p = 0,01$) і скоротив час відповіді (12 проти 23 тижнів, $p = 0,007$).

Пацієнти, у яких антрацикліни виявилися неефективними, отримували або доцетаксел (100 мг/м^2 кожні 3 тижні), або комбінацію мітоміцину та вінбластину (12 мг/м^2 кожні 6 тижнів та 6 мг/м^2 кожні 3 тижні). Доцетаксел збільшив швидкість відповіді (33 % проти 12 %, $p < 0,0001$) і збільшив БРВ (19 проти 11 тижнів, $p = 0,0004$) і ЗВ (11 проти 9 місяців; $p = 0,01$).

Профіль безпеки доцетакселу під час цих досліджень фази III відповідав профілю безпеки, який спостерігався у дослідженнях I фази II (див. «Побічні реакції»).

Доцетаксел у поєднанні з трастузумабом

Див. Інформацію про призначення трастузумабу.

Доцетаксел у поєднанні з капецитабіном

У рандомізованому, контрольованому, багатоцентровому дослідженні фази III доцетаксел у поєднанні з капецитабіном оцінювали при лікуванні місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії антрациклінами. Після рандомізації 255 пацієнтів отримували 75 мг/м^2 доцетакселу у вигляді щогодинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні та $1,250 \text{ мг/м}^2$ капецитабіну двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною однотижневою перервою в терапії. 256 пацієнтів, які отримували доцетаксел у вигляді монотерапії (100 мг/м^2 у вигляді щогодинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні) (7-8 циклів).

□ Середній час до прогресування (первинна кінцева точка) становив 186 днів для комбінації доцетаксел/капецитабін порівняно із 128 днями із застосуванням доцетакселу у якості монотерапії ($p < 0,0001$).

□ Середня виживаність становила 418 днів при застосуванні комбінації доцетаксел/капецитабін проти 338 діб при застосуванні доцетакселу у якості монотерапії.

□ Загальна частота відповіді у рандомізованій популяції (оцінка дослідником) була вищою при застосуванні комбінації доцетаксел/капецитабін (41,6 %), ніж порівняно з доцетакселом у вигляді монотерапії (29,7 %). Це було підтверджено незалежною комісією з огляду (32,2 % проти 23,1 %; $p = 0,025$).

Клінічні дані при лікуванні недрібноклітинного раку легень

Доцетаксел у поєднанні із засобами, що містять платину

У рандомізованому дослідженні фази III, 1218 пацієнтів з неоперабельним недрібноклітинним раком легень IIIВ та IV стадії, які раніше не отримували хіміотерапію, із оцінкою загального стану пацієнта за шкалою Карновського, були рандомізовані у групу застосування 75 мг/м² доцетакселу у вигляді одногодинної внутрішньовенної інфузії (Т), а потім 75 мг/м² цисплатину (Cis) протягом 30-60 хвилин кожні 3 тижні), група 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 вінорельбін плюс цисплатин (Vin/Cis) (25 мг/м² вінорельбіну протягом 6-10 хвилин 1-го, 8-го, 15-го та 22-го дня 4-тижневого циклу з подальшим застосуванням 100 мг/м² цисплатину на добу).

Виживаність як основна кінцева точка ефективності була довшою для TCis, ніж для VCis (11,3 місяців проти 10,1 місяця, $p = 0,044$). Виживаність протягом 1 року становила 46 % проти 41 % та 2-річна виживаність 21 % проти 14 %. Частота відповіді була значно вищою у TCis, ніж у контрольній групі (31,6 % проти 24,5 %, $p = 0,029$). Середній час до прогресування захворювання суттєво не відрізнявся у 2 групах (22 проти 23 тижнів, $p = 0,617$).

Глобальна якість життя ($p = 0,064$) покращилася у групі TCis порівняно з контрольною. Хоча пацієнтам була потрібна однакова кількість анальгетиків в обох групах, вони домоглися кращого контролю над болем у руці «TCis» ($p = 0,033$), втратили меншу масу тіла ($p < 0,001$) та показали кращий показник на шкалі Карновського ($p = 0,028$).

Група карбоплатин/доцетакселпо ефективності поступалася групі TCis

Доцетаксел у якості монотерапії

Відкрите дослідження з участю 373 пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень, яким не отримували іншу хіміотерапію, порівнювало 75 мг/м² доцетакселу, 100 мг/м² доцетакселу і вінорельбін (або іфосфамід у пацієнтів, які раніше отримували лікування вінорельбіном). Що стосується виживаності кінцевих показників ефективності (5,5 проти 5,7 проти 5,6 місяців) та частоти відповіді (10,5 % проти 6,5 % проти 0,8 %), лише частота відповіді значно відрізнялася у всіх групах. Не було також суттєвих відмінностей у виживаності протягом 1 року, тривалості реакції та часу до прогресування. Однак після вилучення тих пацієнтів, які перейшли на іншу терапію, виживаність протягом 1 року становила 32 % проти 10 %. Суттєва різниця у порівнянні загальної виживаності пацієнтів становила 6,5 проти 5,4 місяця від тенденції до кращого виживаності. У цьому дослідженні не було виявлено суттєвої різниці у ефективності між двома дозами доцетакселу 100 мг/м² та 75 мг/м², але значно вища частота серйозних побічних реакцій у дозі 100 мг/м², що спричиняло передчасне припинення дослідження частіше. Г-КСФ застосовували набагато частіше при застосуванні цієї дози.

Клінічні дані щодо лікування раку передміхурової залози

У дослідженні фази III було рандомізовано 1006 пацієнтів з гормонорефрактерним метастатичним раком передміхурової залози; вони отримували або 75 мг/м² доцетакселу (внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 10 циклів), 30 мг/м² доцетакселу (внутрішньовенно 1 тиждень протягом перших 5 тижнів, 5 циклів по 6 тижнів кожен) або 12 мг/м² мітоксантрону (внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 10 циклів). Усі 3 групи безперервно отримували по 5 мг преднізолону/преднізолону 2 рази на добу. Пацієнти, які отримували доцетаксел кожні 3 тижні, мали значно більшу виживаність, ніж пацієнти, які отримували мітоксантрон (18,9 проти 16,5 місяців, $p = 0,009$). Щотижневе лікування доцетакселом не показало клінічно значущої користі для виживаності (17,4 проти 16,5 місяців, $p = 0,362$).

Клінічні дані щодо лікування аденокарциноми шлунка

Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження було проведено для оцінки безпеки та ефективності доцетакселу при лікуванні прогресуючої аденокарциноми шлунка, включаючи ГЕП, у пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії за перенесеного захворювання та які перенесли резекцію шлунка або ні. Всього 445 пацієнтів з індексом Карновського > 70 отримували або доцетаксел (Т) (75 мг/м² у день 1-й) у поєднанні з цисплатином (С) (75 мг/м² у день 1-й) та 5-Фторурацил (F) (750 мг/м² на добу протягом 5 днів) або цисплатин (100 мг/м² на день 1-й) та 5-фторурацил (1000 мг/м² на добу протягом 5 днів).

Тривалість циклу лікування становила 3 тижні для TCF та 4 тижні для CF. Середня кількість циклів для 1 пацієнта, становила 6 (з діапазоном від 1 до 16) для групи і TCF порівняно з 4 (з діапазоном від 1 до 12) для групи CF. Основною кінцевою точкою був час до прогресування (ТТР).

Час до прогресування був на 3,7–5,6 місяців довше в групі TCF, співвідношення ризиків 1,47 (95 % ДІ 1,19, 1,83; $p < 0,001$). Загальна виживаність у групі TCF була значно довшою на 8,6–9,2 місяця, співвідношення ризиків 1,29 (95 % ДІ 1,04, 1,60; $p = 0,02$). Загальна частота відповіді становила 36,7 % у групі TCF проти 25,4 % у групі CF ($p = 0,01$).

Клінічні дані щодо лікування плоскоклітинного раку голови та шиї

Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією

У дослідженні фази III (TAX323)) 358 пацієнтів з місцевопрогресуючою сквамозно-клітинною карциномою голови та шиї та з функціональним статусом (за шкалою ВООЗ) 0 або 1 були рандомізовані в одну з двох груп лікування. Пацієнти в групі доцетакселу отримували 75 мг/м² доцетакселу (Т) в 1-й день, а потім 75 мг/м² цисплатину (Р) в 1-й день, далі 750 мг/м² 5-фторурацилу (F) щодня у вигляді безперервної інфузії протягом 5 днів. Пацієнти в контрольній групі отримували 100 мг/м² цисплатину (Р) в 1-й день, а потім 5 мг фторурацилу (F) 1000 мг/м² щодня протягом 5 днів. Цю схему вводили в 4 цикли кожні 3 тижні.

Після хіміотерапії пацієнтів без прогресування лікували променевою терапією (RT) (TRF/RT) протягом 7 тижнів з інтервалом не менше 4 та не більше 7 тижнів. Всього було рскомендовано 70 Гр для прискореної променевої терапії та 74 Гр для променевої терапії у режимі гіперфракціонування.

Допускалася хірургічна резекція після хіміотерапії як до, так і після променевої терапії. Пацієнти, що перебувають у групі TRF, отримували профілактичні антибіотики, а саме 500 мг ципрофлоксацину двічі на добу перорально протягом 10 днів, кожен з 5-го дня циклу або еквівалентно.

Первинна кінцева точка, виживаність без прогресування (PFS), була вищою у групі TCF порівняно із групою CF, $p = 0,0042$ (середнє значення PFS: 11,4 місяця проти 8,3 місяця), із загальним періодом спостереження 33 7 місяців. Середня загальна виживаність також була значно довшою у групі TCF, ніж у групі PF (середня загальна виживаність: 18,6 проти 14,5 місяців) зі зниженням ризику летальності на 28 %; $p = 0,0128$. Коефіцієнт відповіді на хіміотерапію становив 67,8 % у групі TCF порівняно з 53,6 % у групі CF ($p = 0,006$).

Індукційна хіміотерапія з подальшим хіміотерапією

У дослідженні TAX324 501 пацієнт із місцевопрогресуючою сквамозноклітинною карциномою голови та шиї та з функціональним статусом (за шкалою ВООЗ) 0 або 1 були рандомізовані в одну з двох груп лікування. До дослідження були включені пацієнти з технічно неоперабельними пухлинами, пацієнти з низькою ймовірністю хірургічного лікування та пацієнти, яким хотіли зберегти органи. Загальна виживаність була основним критерієм оцінки. Пацієнти в групі доцетакселу отримували 75 мг/м² доцетакселу (T) у вигляді внутрішньовенної інфузії на 1-й день, далі 100 мг/м² цисплатину (P) у вигляді внутрішньовенної інфузії від 30 хвилин до 3 годин, а потім 1000 мг/м² 5-фторурацилу (F) щодня у вигляді безперервної інфузії з 1 по 4 день. Схему повторювали в 3 цикли кожні 3 тижні. Через мінімум 3 та максимум 8 тижнів всі пацієнти без прогресування протягом 7 тижнів отримували променеву терапію 70 Гр. Під час променевої терапії карбоплатин (AUC 1.5) вводився щотижня у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії, максимум 7 доз. Усі пацієнти, які отримували доцетаксел, отримували також і профілактичні антибіотики. Загальна виживаність як основний критерій оцінки була значно довшою у групі доцетакселу, ніж у групі PF (70,6 місяців проти 30,1 місяця, $p = 0,006$, співвідношення ризиків = 0,70, 95 % ДІ = 0,54-0,90) із середнім періодом спостереження 41,9 місяців. Виживаність без прогресування як вторинний критерій демонструвала 29 % зниження ризику прогресування або летального наслідку та збільшення середньої виживаності без прогресування на 22 місяці (35,5 місяців у групі TRF проти 13,1 місяця в групі PF). Із співвідношенням ризиків = 0,71; 95% ДІ 0,56-0,90; статистична значущість була досягнута $p = 0,004$.

Фармакокінетика

Фармакокінетику доцетакселу вивчали в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20-115 мг/м² препарату. Фармакокінетичний профіль

доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі.

Розподіл. Після застосування дози 100 мг/м^2 , яку вводили інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі – $3,7 \text{ мкг/мл}$ – була отримана з відповідною AUC $4,6 \text{ мкг/мл/годину}$. Середній об'єм розподілу препарату становить 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більше ніж на 95 %.

Елімінація:

Доцетаксел в основному метаболізується окисленням третинної групи бутилових ефірів. Протягом 7 днів після введення 6 % дози виводиться з сечею і 75 % з калом. Близько 80 % ізоотопу, що містився у калі, виводилося протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох другорядних метаболітів та дуже малої кількості препарату у незміненому вигляді. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що ізоферменти підроддини цитохрому P450-3A беруть участь у метаболізмі доцетакселу. Періоди напіввиведення становлять: $t_{1/2\alpha} = 4$ хвилини, $T_{1/2\beta} = 36$ хвилини і $t_{1/2\gamma} = 11,1$ години. Середній показник загального кліренсу для дози 100 мг/м^2 становить 21 л/год/м^2 (при міжіндивідуальних коливаннях приблизно 50 %).

Особливі групи пацієнтів:

Вік і стать: Фармакокінетика доцетакселу не залежить від віку та статі.

Печінкова недостатність: У пацієнтів ($n = 23$), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні АЛТ, АСТ у $\geq 1,5$ раза вищі за верхню межу норми (ВМН), разом зі зростанням рівня лужної фосфатази $\geq 2,5$ раза вище за ВМН), загальний кліренс препарату знижувався в середньому на 27 % (див. «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність: Немає досвіду застосування.

Інші: Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих із легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих із тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

Доклінічні дані

Канцерогенний потенціал доцетакселу не вивчався.

Доцетаксел є мутагенним *in vitro* у мікронуклеарному тесті та в тесті на хромосомні зміни клітин CHO-K1 та *in vivo* у тесті на мікроядерність у мишей. Однак він не виробляє мутагенності в тесті Ames або в аналізі мутації гена CHO/HGPRT. Ці результати відповідають фармакологічній активності доцетакселу.

У дослідженнях на гризунах спостерігалися відхилення в яєчках, що дозволяє припустити, що доцетаксел негативно впливає на фертильність чоловіків.

Список допоміжних речовин

- 1 флакон 20 мг/1 мл містить 395 мг безводного етанолу.
- 1 флакон 80 мг/4 мл містить 1,58 г безводного етанолу.
- 1 флакон 160 мг/8 мл містить 3,16 г безводного етанолу.

Несумісність

Немає даних. Однак Доцетаксел Аккорд не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін зберігання

Доцетаксел Аккорд можна використовувати лише до дати, зазначеної на упаковці "EXP".

Умови зберігання

Зберігайте Доцетаксел Аккорд при кімнатній температурі (15-25 °C) подалі від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відкриття розчин необхідно негайно використати для приготування інфузійного розчину.

*Особливі заходи безпеки**Поводження з цитостатиками:*

Для препарату Доцетаксел Аккорд, як і для інших цитостатиків, рекомендації стосуються як приготування інфузійного розчину, так і утилізації токсичних відходів.

Приготування інфузійного розчину:

З мікробіологічної точки зору розведення слід проводити в асептичних умовах.

Для підготовки правильної дози для пацієнта можуть знадобитися кілька флаконів концентрату інфузії Доцетаксел Аккорд.

Дотримуючись правил асептики, наберіть необхідну кількість препарату Доцетаксел Аккорд, концентрату для приготування розчину для інфузій, використовуючи калібрований шприц із голкою розміру 21G.

У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд, 20 мг/мл, концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл. Необхідну кількість препарату Доцетаксел Аккорд, концентрату для приготування розчину для інфузій, слід ввести в пакет об'ємом 250 мл або флакон для інфузій, що містить 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин (9 мг/мл) натрію хлориду для ін'єкцій.

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.

Струсніть пакет або флакон із розчином для інфузій, щоб їхній вміст перемішався із введеним концентратом.

Приготований розчин для інфузій слід використати протягом 6 годин при температурі нижче 25 °C (у тому числі із врахуванням години самої інфузії) та при нормальних умовах освітлення.

Фізичну та хімічну стійкість інфузійного розчину, приготованого, як було рекомендовано вище, було продемонстровано протягом 48 годин при температурі 2-8 °C в інфузійних пакетах, які не містять ПВХ (PE/PP).

Розчин Доцетаксел для інфузій перенасичений, тому з часом може кристалізуватися.

Як і будь-який продукт, призначений для парентерального введення, Доцетаксел Аккорд необхідно перевірити візуально перед використанням та викинути у випадку утворення осаду.

Реєстраційний номер

66815 (Swissmedic).

Упаковка

Флакон 20 мг/1 мл: 1 (A)

Флакон 80 мг/4 мл: 1 (A)

Флакон 160 мг/8 мл: 1 (A)

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа АГ, 4103 Ботмінген.

Дата останнього перегляду Травень 2019 року.

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

INP023

10 3937 0 600691

Переклад здійснений з німецької мови на українську мову перекладачем Амеліною Світланою Миколаївною

(600691) Дата: 19-09-19

Переклад інструкції для медичного застосування з сайту SWISSMEDIC для
лікарського засобу

Доцетаксел Аккорд®

Склад

Діюча речовина: Доцетаксел.

Допоміжні засоби: полісорбат 80, етанол безводний, кислота лимонна безводна.

1 флакон 20 мг/1 мл містить 395 мг етанолу безводного.

1 флакон 80 мг/4 мл містить 1,58 г етанолу безводного.

1 флакон 160 мг/8 мл містить 3,16 г етанолу безводного.

Лікарська форма та кількість діючої речовини на одиницю

Флакони 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл і 160 мг/8 мл концентрату для розчину для інфузій.

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

Показання до застосування

Доцетаксел Аккорд призначений для:

Рак молочної залози:

- ☐ у поєднанні з доксорубіцином та циклофосфамідом для ад'ювантної терапії операбельного, раку молочної залози із ураженням лімфовузлів.
- ☐ у поєднанні з трастузумабом після лікування доксорубіцином та циклофосфамідом (АС → ТГ) або доцетакселом у поєднанні з трастузумабом та карбоплатином (ТСН) для ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з підвищеною експресією HER2 пухлин.
- ☐ у поєднанні з доксорубіцином для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози (хіміотерапія першої лінії).
- ☐ як монотерапія для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективної попередньої хіміотерапії (хіміотерапія другої лінії).
- ☐ у поєднанні з трастузумабом для лікування метастатичного раку молочної залози з підвищеною експресією HER2 пухлин у пацієнтів, які ще не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.
- ☐ у поєднанні з капецитабіном для лікування місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективної попередньої хіміотерапії з застосуванням антрацикліну.

Недрібноклітинний рак легень:

- ☐ у комбінації з цисплатином для лікування пацієнтів з неоперабельним, місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (хіміотерапія першої лінії).

Як монотерапія для лікування пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу зазначеного захворювання (хіміотерапія другої лінії).

Рак передміхурової залози:

У комбінації з преднізоном або преднізолоном показаний для лікування пацієнтів із гормонорезистентним метастатичним раком передміхурової залози.

Аденокарцинома шлунка:

У поєднанні з цисплатином та 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, у тому числі аденокарциномою стравохідно-шлункового з'єднання, які раніше не оперувались або не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Рак голови та шиї

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом для неoad'ювантного лікування локально розвиненого плоскоклітинного раку в ЛОР області.

у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для індукційної терапії хворих на місцевопрогресуючу сквамозно-клітинну карциному голови та шиї.

Спосіб застосування та дози

Доцетаксел Аккорд повинен застосовуватися тільки лікарями, які мають досвід проведення цитостатичної хіміотерапії.

Доцетаксел потрібно вводити у вигляді одногодинної інфузії внутрішньовенно кожні 3 тижні (див. Інша інформація, Інструкція із застосування).

Премедикація:

Через ризик виникнення реакцій гіперчутливості пацієнтів необхідно ретельно контролювати, особливо під час першої та другої інфузії доцетакселу (див. "Особливості застосування").

Якщо це не протипоказано, премедикація, яка складається з перорального прийому кортикостероїду, може зменшити частоту та тяжкість затримки рідини, а також вираженість реакцій гіперчутливості.

Рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, аденокарцинома шлунка та плоскоклітинний рак голови та шиї: кортикостероїд дексаметазон, наприклад, можна вводити в дозі 16 мг на добу (наприклад, 8 мг два рази на добу), протягом 3 днів, починаючи за 1 день до введення доцетакселу.

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.

Рак молочної залози:

Ад'ювантна терапія:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , яку слід вводити через 1 годину після доксорубіцину в дозі 50 мг/м^2 та циклофосфаміду в дозі 500 мг/м^2 кожні 3 тижні протягом 6 циклів.

Для ад'ювантної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози, з підвищеною експресією пухлин HER2, рекомендована доза доцетакселу становить:
☐ AC $\rightarrow$ TH: 60 мг/м^2 доксорубіцину (A) внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м^2 циклофосфаміду (C) внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Через 3 тижні після останнього циклу AC 4-го мг/кг трастузумабу (H) вводять на 1-й день 5-го циклу (у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин), після чого 2 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії) щотижня з 8-го дня 5-го циклу та 100 мг/м^2 доцетакселу (T) (у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії) на 2-й день 5-го циклу, а потім кожні 3 тижні на 1-й день циклу для всіх решти циклів (всього 4 цикли з доцетакселом).

☐ TCH: 75 мг/м^2 доцетакселу (T) у поєднанні з карбоплатином (C) з AUC 6 мг/мл/хв кожні 3 тижні. Трастузумаб (H) вводять щотижня згідно з наступним графіком: 4 мг/кг трастузумабу як початкову дозу в 1-й день 1-го циклу, а потім на 2-й день 75 мг/м^2 доцетакселу та карбоплатину з AUC 6 мг/мл/хв , потім 2 мг/кг трастузумабу на 8 та 15 день. З 2-го по 6-й цикл вводять 75 мг/м^2 доцетакселу в перший день, а потім карбоплатин з AUC 6 мг/мл/хв та 2 мг/кг трастузумабу. Далі слід вводити по 2 мг/кг трастузумабу 8 та 15 днів.

Вперше через 3 тижні після останнього хіміотерапевтичного циклу та протягом 1 року з дня першого прийому кожні 3 тижні вводять 6 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії).

Лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози:

Рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 як монотерапія та 75 мг/м^2 як комбінована терапія з доксорубіцином 50 мг/м^2 кожні 3 тижні.

У комбінації з трастузумабом рекомендована доза доцетакселу становить 100 мг/м^2 кожні 3 тижні при щотижневому введенні трастузумабу. Перша інфузія доцетакселу вводиться на наступний день після першої дози трастузумабу. Наступні методи лікування доцетакселом будуть призначені негайно після завершення інфузії трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася.

У комбінації з капецитабіном рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні три тижні. Капецитабін вводять у дозі $1,250 \text{ мг/м}^2$ перорально двічі на добу (протягом 30 хвилин після їжі) протягом 2 тижнів з наступною перервою на 1 тиждень у терапії.

Особливість розрахунку дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла викладені у Загальній характеристиці лікарського засобу капецитабін.

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 цисплатин у дозі 75 мг/м^2 протягом 30–60 хвилин. кожні

3 тижні. Пацієнтам необхідно призначати протиблювальний засіб та належну гідратацію перед введенням цисплатину. При проведенні лікування після неефективної попередньої хіміотерапії препаратами платини рекомендована доза становить 75 мг/м^2 , що застосовується як монотерапія кожні 3 тижні.

Рак передміхурової залози:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 кожні 3 тижні. 5 мг преднізолону/преднізолону вводять перорально двічі на добу.

Аденокарцинома шлунка:

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , з наступним застосуванням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1-3 години (обидва препарати призначати тільки протягом першого дня циклу), негайно після закінчення введення цисплатину застосовувати 5-фторурацил у дозі 750 мг/м^2 на добу шляхом безперервної інфузії протягом 5 днів, починаючи після закінчення інфузії цисплатину. Цей цикл лікування повторювати 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 п. «Коригування доз під час лікування»).

Плоскоклітинний рак голови та шиї:

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

Індукційна хіміотерапія з наступною променевою терапією

Рекомендується застосовувати доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю 1 годину з наступним введенням цисплатину в дозі 75 мг/м^2 ; негайно, після закінчення введення цисплатину 5-фторурацилу в дозі 750 мг/м^2 на добу протягом 5 діб. Цей режим застосовувати кожні 3 тижні, загалом проводити 4 цикли. Після хіміотерапії пацієнти повинні бути прооперовані (якщо можливо) та отримувати променеву терапію.

Індукційна хіміотерапія з наступною хіміотерапією

Для проведення індукційної терапії у пацієнтів з місцевопрогресуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (технічно нерезектабельною, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м^2 , що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 1 годину, одразу після чого в 1-й день циклу слід призначати цисплатин у дозі 100 мг/м^2 у вигляді інфузії тривалістю від 30 хвилин до 3

годин, негайно після закінчення введення цисплатину вводити 5-фторурацил у дозі 1000 мг/м²/добу за допомогою безперервної інфузії впродовж 1–4 днів.

У такому режимі ці препарати слід призначати кожні 3 тижні протягом 3 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримати променеву терапію.

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

Коригування доз під час лікування:

Доцетаксел можна застосовувати лише в тому випадку, якщо кількість нейтрофілів становить ≥ 1500 клітин/мм³. Пацієнтам, у яких розвинулась фебрильна нейтропенія в попередньому циклі, повинна проводитись профілактика із застосуванням Г-КСФ у всіх наступних циклах. Оскільки нейтропенія вже може виникнути протягом першого циклу, слід призначати Г-КСФ з урахуванням ризику нейтропенії пацієнтів та діючих рекомендацій.

Доцетаксел як монотерапія або у комбінації з доксорубіцином/(циклофосфамідом):

Якщо на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить < 500 клітин/мм³ протягом більше 1 тижня під час лікування доцетакселом (як монотерапія або в поєднанні з доксорубіцином/(циклофосфамідом), або виникають гострі тяжкі чи поступово нарастають кумулятивні реакції з боку шкіри чи тяжка периферична нейропатія під час терапії доцетакселом, дозу доцетакселу слід зменшити з 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.

У разі другого епізоду фебрильної нейтропенії або нейтропенічної інфекції пацієнти повинні продовжувати приймати Г-КСФ профілактично, зменшуючи дозу доцетакселу зі 100 до 75 мг/м² (для АС → ТГ). У разі терапії схемою ТАС доза доцетакселу знижується з 75 до 60 мг/м².

У пацієнтів із стоматитом 3 або 4 ступеня доза доцетакселу повинна бути зменшена з 100 до 75 мг/м² при терапії АС → ТГ та з 75 до 60 мг/м² при терапії схемою ТАС.

У комбінації з цисплатином:

Для пацієнтів, у яких під час попереднього курсу на тлі прийому доцетакселу у комбінації з цисплатином і у яких найнижчий показник кількості тромбоцитів протягом попереднього курсу терапії становив < 25000 клітин/мм³, для пацієнтів, у яких розвинулась 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 інструкції для медичного застосування.

У поєднанні з капецитабіном:

Залежно від тяжкості небажаних ефектів (рівень проявів токсичності I-IV ступеня відповідно до Національного інституту раку Канади) рекомендується коригувати дози доцетакселу (особливості корекції дози капецитабіну викладені у відповідній інструкції для медичного застосування капецитабіну.).

Токсичність I ступеня: Продовжувати лікування із застосуванням початкового дозування без перерви.

Прояви токсичності II ступеня, що виникли вперше: відкласти лікування до зменшення симптомів токсичності до ступеня 0–I, після чого відновити призначення у дозі, що становить 100 % початкової дози доцетакселу

Перші прояви токсичності III ступеня або виникнення токсичності II ступеня вдруге: терапію слід переривати до зниження симптомів токсичності до 0–I ступеня, після чого поновити лікування доцетакселом у дозі 55 мг/м².

При появі токсичності IV ступеня, подальших проявах токсичності III ступеня або II ступеня: терапію доцетакселом слід відмінити.

У комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом:

Для зменшення ризику ускладненої нейтропенії слід вводити Г-КСФ.

У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, застосовну 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 доза у 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.

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів у пацієнтів у разі шлунково-кишкової токсичності, які приймають комбінацію доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу (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 %.
Діарея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: зменшити дози доцетакселу і 5-ФУ на 20 %. Другий епізод: відмінити лікування.
Стоматит 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 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 інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів.

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. У пацієнтів з підвищеними показниками сироваткового білірубину та/або збільшенням активності АЛТ і АСТ у > 3,5 рази вище норми у поєднанні з підвищенням рівня лужної фосфатази у більш ніж 6 разів будь-які рекомендації щодо зменшення доз не рекомендуються, а терапію доцетакселом не слід проводити, окрім випадків наявності суворих показань.

Дані щодо застосування доцетакселу у комбінованій терапії пацієнтам із печінковою недостатністю за іншими показаннями відсутні.

Пацієнти з нирковою недостатністю: Дані щодо застосування доцетакселу пацієнтам із нирковою недостатністю відсутні.

Діти та підлітки: Безпека та ефективність доцетакселу в педіатрії не вивчалися.

Пацієнти літнього віку: На підставі даних фармакокінетики, зібраних у великій групі, особливої потреби в коригуванні дози у пацієнтів літнього віку немає. Однак, оскільки прояви побічних реакцій у них спостерігаються частіше, пацієнтів літнього віку, які отримували Доцетаксел Аккорд у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом, слід ретельно контролювати (див. "Особливості застосування").

Протипоказання

Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких із допоміжних речовин.

Пацієнти з числом нейтрофілів <1500 клітин/мм³.

Період вагітності та годування груддю.

Тяжка печінкова недостатність.

При застосуванні інших препаратів у комбінації з доцетакселом, необхідно також брати до уваги протипоказання до застосування цих лікарських засобів.

Особливості застосування Для запобігання реакцій затримки рідини та гіперчутливості рекомендується премедикація пероральним кортикостероїдом, якщо це не протипоказано (див. «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості: Через можливі реакції гіперчутливості 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.

Реакції гіперчутливості можуть бути від легкого до помірного ступеня тяжкості. Найпоширенішими симптомами є: почервоніння, висипання зі свербіжем або без нього, біль у грудях, біль у спині, задишка, гарячка та озноб.

Реакції гіперчутливості з незначними симптомами, такими як почервоніння або локалізовані шкірні реакції, не потребують переривання терапії.

Повідомляли про серйозні побічні реакції у пацієнтів, які отримували премедикацію, включаючи генералізовані висипання/еритему, виражену артеріальну гіпотензію зі зниженням тиску понад 20 мм рт.ст., бронхоспазм або, у дуже рідкісних випадках, анафілаксію із летальним наслідком. Такі реакції потребують негайної відміни доцетакселу та початку симптоматичного лікування.

Серйозні реакції гіперчутливості спостерігалися у 5,3 % пацієнтів, які отримували премедикацію, і у 22,4 %, які не отримували премедикацію. Ці реакції зникали після припинення інфузії та призначення відповідної терапії. Пацієнтам, які мали тяжкі реакції гіперчутливості, повторне лікування доцетакселом протипоказане.

У пацієнтів, які вже мали реакцію гіперчутливості на паклітаксел, може розвинутися потенційно летальна реакція гіперчутливості до доцетакселу.

Затримка рідини: Розвиток затримки рідини середнього та тяжкого ступенів спостерігався пізніше у пацієнтів, які отримали премедикацію (середня кумулятивна доза – 818,9 мг/м²), порівняно із пацієнтами, яким премедикація не проводилася (середня кумулятивна доза – 489,7 мг/м²), однак повідомляли про декілька випадків появи цього побічного явища під час ранніх курсів терапії. Затримка рідини не була пов'язана з гострими епізодами олігурії або гіпотензії. Про набряк легень у зв'язку із затримкою рідини повідомляли рідко. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких спостерігається значна затримка рідини в організмі, наприклад у вигляді плеврального, перикардіального випоту та асцити. *Гематотоксичність:* Нейтропенія - найпоширеніший небажаний ефект доцетакселу. Необхідно ретельно контролювати показники крові всіх пацієнтів, які отримували доцетаксел. Пацієнти можуть отримувати новий цикл доцетакселу лише після відновлення кількості нейтрофілів щонайменше до 1500 клітин на мм³. Інформацію про зниження дози в наступних циклах терапії та відповідні симптоматичні заходи можна знайти у розділі «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію доцетакселом, цисплатином та 5-фторурацилом (TCF), мали меншу ймовірність виникнення фебрильної нейтропенії та/або нейтропенічної інфекції, коли Г-КСФ вводили профілактично.

Про вторинні злоякісні новоутворення повідомляли при застосуванні доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, можуть викликати вторинні злоякісні новоутворення. Вторинні злоякісні новоутворення були визначені як нова пухлина у людини, яка перенесла рак у минулому. Вторинні злоякісні новоутворення (гострий мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром, неходжкінську лімфому та рак нирок) можуть виникати через кілька місяців або років після лікування доцетакселом. Пацієнтів необхідно контролювати на предмет вторинних злоякісних новоутворень.

Після середнього спостереження за 83 місяці гострий мієлолейкоз стався у 3 із 744 пацієнтів, які отримували схему TAC (0,4 %), і у 1 із 736 пацієнтів, які отримували 5-FU/доксорубіцин/циклофосфамід (0,1 %).

Потужні інгібітори CYP3A4: Слід уникати одночасного застосування препарату Доцетаксел Аккорд та потужних інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол.

Пацієнти літнього віку: із 221 пацієнта, який отримував доцетаксел у поєднанні з цисплатином та 5-фторурацилом (TCF) у клінічному дослідженні раку шлунка, 54 пацієнти були віком від 65 років, 2 з них – віком від 75 років. Кількість учасників дослідження віком від 65 років була недостатньою для визначення того, чи реагують вони інакше, ніж пацієнти молодшого віку. Однак частота серйозних побічних ефектів була вищою у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших. Наступні небажані ефекти (усі їх ступені) були принаймні на 10 % частішими у пацієнтів віком 65 років, ніж у молодших: млявість, стоматит, діарея, фебрильна нейтропенія та нейтропенічна інфекція. Пацієнтів літнього віку, які отримували TCF, слід ретельно контролювати.

При 5,5 % та 6,6 % відповідно частка літніх пацієнтів, які приймали лікування АС → ТН або ТСН, була занадто низькою, щоб можна було робити висновки про небажані ефекти, залежні від віку (< 65 років проти ≥ 65 років).

Печінкова недостатність: У пацієнтів, які отримували доцетаксел 100 мг/м², рівні трансаміназ (АЛТ та/або АСТ) перевищують у 1,5 разів ВМН, а рівень лужної фосфатази перевищує у 2,5 рази ВМН, існує підвищений ризик виникнення серйозних несприятливих наслідків, такі як летальний наслідок, пов'язаний з токсичністю, включаючи сепсис та шлунково-кишкові кровотечі з можливим летальним наслідком, фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астенія. Тому для таких пацієнтів рекомендується доза доцетакселу 75 мг/м². Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубіну (>ВМН) і/або АЛТ і АСТ більше ніж у 3,5 раза порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел не слід застосовувати, якщо немає нагальної потреби. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях хворим із порушеннями функції печінки немає. Доцетаксел протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності (див. "Спосіб застосування та дози" та "Протипоказання").

Вміст етанолу у препараті Доцетаксел Аккорд слід брати до уваги при призначенні пацієнтам з печінковою недостатністю (див. "Склад").

Нервова система: Виникнення серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату (див. «Спосіб застосування та дози»). Прояви нейросенсорних реакцій легкого та помірного ступенів включали парестезію, дизестезію або больові відчуття, в тому числі відчуття печіння. Нейромоторні реакції проявлялися загальною слабкістю. Дані щодо регресу цих порушень є у 35,3 % пацієнтів, які в результаті лікування доцетакселом у вигляді монотерапії в дозі 100 мг/м² виявили нейротоксичні прояви. Ці реакції зникали протягом 3 місяців. У рідкісних випадках після прийому доцетакселу спостерігаються судомні або тимчасова втрата свідомості. Ці реакції іноді виникають під час інфузії.

Шлунково-кишкові реакції: Рекомендується дотримуватися обережності у пацієнтів з нейтропенією, особливо за наявності підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Ентероколіт може розвинути в будь-який час і призвести до летального наслідку з першого дня його появи. За пацієнтами необхідно здійснювати ретельний моніторинг на предмет ранніх проявів серйозних токсичних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, таких як біль у животі та хворобливість, гарячка, діарея, з нейтропенією або без неї. Ці симптоми потрібно швидко оцінити та лікувати.

Кардіотоксичність: Серцева недостатність спостерігалася у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з трастузумабом, особливо після хіміотерапії антрацикліном (доксорубіцин або епірубіцин). Вона може бути від помірного до тяжкого ступеня і може мати летальний наслідок (див. "Побічні реакції").

Про шлуночкову аритмію, включаючи тахікардію (іноді летальну), повідомляли у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з терапією, такою як доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід (див. «Побічні реакції»).

До початку лікування рекомендується провести кардіологічне обстеження. Попросіть пацієнта повідомити про нерегулярне та/або прискорене серцебиття, сильну задишку, запаморочення та/або непритомність.

Розлади з боку органів зору: Повідомляли про кістоподібний набряк макули (КНМ) у пацієнтів, які отримували доцетаксел та інші таксани. Пацієнти, у яких спостерігається

зміна зору, повинні негайно пройти комплексне офтальмологічне обстеження. У разі встановлення діагнозу КМН лікування доцетакселом слід припинити і розпочати відповідне лікування.

Допоміжні речовини: Вміст етанолу в препараті Доцетаксел Аккорд (див. "Склад") єшкідливим для пацієнтів, які страждають на алкоголізм.

Слід враховувати вміст спирту у препараті у разі призначення його вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю, а також дітям і пацієнтам із груп високого ризику, наприклад пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Необхідно брати до уваги можливий вплив препарату на центральну нервову систему.

Вміст етанолу може впливати на ефекти інших лікарських засобів.

Вміст етанолу може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та керувати машинами.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні препаратів, які викликають індукцію цитохрому Р450-3А, інгібують його або метаболізуються під його дією (можуть обумовлювати його конкурентне інгібування), таких як циклоспорин, кетоконазол, еритроміцин.

Одночасне лікування інгібіторами CYP3A4: У разі комбінованого лікування із інгібіторами CYP3A4 небажані ефекти, пов'язані з доцетакселом, можуть посилюватися через зниження метаболізму. Якщо одночасне лікування сильним інгібітором CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол) є необхідним, необхідний ретельний клінічний моніторинг. Рекомендовано здійснювати ретельний клінічний нагляд та корекцію дози доцетакселу під час лікування потужними інгібіторами CYP 3A4. У фармакокінетичному дослідженні за участю 7 пацієнтів було продемонстровано, що одночасне застосування доцетакселу з потужним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводить до суттєвого зниження кліренсу доцетакселу на 49 %.

Капецитабін: Дослідження фази I показало, що капецитабін та доцетаксел не впливають на фармакокінетику один одного.

Жодних інших клінічних досліджень не було проведено для дослідження взаємодії доцетакселу з іншими лікарськими засобами.

Зв'язування доцетакселу з білками плазми крові є високим (> 95 %). Дослідження взаємодії *in vitro* із речовинами, які також мають високий рівень зв'язування з білками плазми (такі як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропafenон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол та натрію вальпроат), не погіршували зв'язування доцетакселу з білками плазми. Крім того, не погіршує зв'язування доцетакселу з білками плазми і дексаметазон. Доцетаксел не впливає на зв'язування з білками плазми дигітоксину.

Не було доказів взаємодії між доцетакселом та цисплатином.

Дані з літератури та результати конкретного дослідження фармакокінетичної взаємодії не показали впливу доксорубіцину на фармакокінетичний профіль доцетакселу.

Не спостерігалось впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

Доцетаксел слід вводити з обережністю пацієнтам, які також отримують інгібітори протеази (наприклад, ритонавір), відомі як інгібітори або субстрати цитохрому Р450.

Вагітність/лактація

Доцетаксел протипоказаний під час вагітності та у період годування груддю. Доклінічні дослідження показують, що доцетаксел є ембріотоксичним та фетотоксичним у щурів та кролів та знижує фертильність у щурів. Дослідження щодо застосування доцетакселу у період вагітності відсутні. Як і інші цитотоксичні препарати, доцетаксел може завдати шкоди плоду; тому доцетаксел не слід застосовувати під час вагітності. Жінки дітородного віку, які отримують доцетаксел, повинні уникати вагітності. Під час лікування та протягом принаймні 3 місяців після закінчення лікування доцетакселом необхідно вживати ефективних засобів контрацепції. Якщо вагітність все ж настала, слід негайно повідомити про це лікаря. Доцетаксел - ліпофільна речовина, але невідомо, чи проникає він у грудне молоко. Через можливі несприятливі наслідки для немовляти, годування груддю не слід розпочинати під час лікування доцетакселом.

Вплив на здатність керувати автомобілем та або іншими механізмами

Вплив на здатність керувати автомобілем та або іншими механізмами не досліджувався. Враховуючи можливі побічні реакції, доцетаксел може впливати на вашу здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Тому пацієнтів слід попередити про можливі наслідки лікування доцетакселом. Крім того, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами, якщо такі ефекти виникають. Вміст етанолу у флаконі препарату Доцетаксел Аккорд може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та робити з іншими механізмами.

Побічні реакції

3 пацієнтів, які отримували Доцетаксел як монотерапію, 1312 отримували 100 мг/м², а 121 пацієнт отримував 75 мг/м² доцетакселу. У поєднанні з доцетакселом (75 мг/м²) 258 пацієнтів отримували доксорубіцин, 406 - цисплатин, 92 - трастузумаб, 255 - капецитабін, 332 - преднізолон/преднізолон, 744 - доксорубіцин/циклофосфамід та 395 - цисплатин/5-фторурацил. 859 пацієнтів із раком голови та шиї отримували цисплатин/5-фторурацил.

Нейтропенія - найпоширеніша побічна реакція доцетакселу, вона має оборотний та некумулятивний характер; в середньому пік зниження кількості нейтрофілів у крові спостерігається на 7-у добу; середня тривалість тяжкої нейтропенії (<500 клітин/мм³) у середньому становить 7 днів. Частота розвитку побічних ефектів визначалася таким чином: дуже часто (>1/10), часто (>1/100 та <1/10), нечасто (>1/1000 та <1/100), рідко (>1/10 000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10 000), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Інфекції та інвазії

Дуже часто: Інфекції (11-20 %; G3/4: 5-6 %, включаючи сепсис та пневмонію; летальний наслідок: 2 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Назофарингіт (15 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечостатевого шляху, нейтропенічний сепсис.

<2 %: Інфекції нижніх дихальних шляхів, фарингіт, отит, сепсис, бронхопневмонія.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні пухлини (включаючи кісти та поліпи)

Частота невідома: Вторинні злоякісні новоутворення (див. "Опис окремих побічних реакцій").

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Іноді: гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Моноterapia:

Дуже часто: Нейтропенія (81-97 %; G3/4: 54-76 %), анемія (90-93 %; G3/4: 3,2-11 %), нейтропенія з лихоманкою (8-12 %), тромбоцитопенія (8-10 %; G3/4: 0,2-2 %).

Часто: Кровотеча.

Рідкісний: Кровотечі при тромбоцитопенії G3/4.

Дуже рідкісний: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові

У поєднанні з капецитабіном, цисплатиною/5ФУ або АС → ТН:

Дуже часто: Тромбоцитопенія (26-38 %; G3/4: 1,2-7,7 %).

Часто: Зниження рівня протромбіну.

ТСН:

Дуже часто: Лейкопенія (83 %; G3/4: 48 %), тромбоцитопенія (63,2 %; G3/4: 5,4 %).

Розлади з боку імунної системи

Дуже часто: Реакції гіперчутливості (3-26 %; G3/4: 1,4-5 %).

Рідкісний: анафілактичний шок.

Дуже рідкісний: анафілактичний шок, що призводить до летального наслідку у пацієнтів з премедикацією.

АС → ТН або ТСН:

Часто: Риніт.

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Біль у спині 7 % (G> 3/4: 1 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Біль у спині 10 % (всі ступені).

Індивідуальні випадки: Реакція гіперчутливості.

Розлади з боку метаболізму і порушення харчування

Дуже часто: Анорексія (17-19 %; G3/4: 2 %).

Рідкісні випадки: Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія.

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: збільшення маси тіла або втрата ваги (6,6-15 %; G3/4: 0,1-0,3 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Гіперглікемія (58 %; G3/4: 6 %).

Часто: Зневоднення, анорексія.

У поєднанні з цисплатиною і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Анорексія (15-45 %; G3/4: 0,6-10,4 %).

Психічні розлади

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Безсоння (11 %), анорексія (АС → ТН: 19 %; G3/4: 0,5 %; ТСН: 21 %; G3/4: 0,5 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Часто: Депресія.

Розлади з боку нервової системи

Дуже часто: нейросенсорні розлади (24-50 %; G3: 1-4 %), нервово-рухові розлади (4-14 %; G3/4: до 4 %).

Часто: Розлади смаку.

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Часто: нейрокортикальні та нервово-мозочкові розлади.

Іноді: Синкопе, сонливість.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Головний біль (21 %), порушення смаку (14 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Зміни смаку (18 %; G3/4: 1 %).

Часто: Запаморочення, сонливість (без запаморочення), головний біль, периферична нейропатія, безсоння, полінейропатія.

<2 %: порушення нюху, седація, атаксія, мігрень, синкопе, невралгія.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: сенсорна нейропатія (30-45 %; G3/4: 0,6-1,9 %), порушення смаку (27-30 %), головний біль (15-16 %; G3/4: 0,3-0,6%).

Поширені: запаморочення, рухова нейропатія.

Розлади з боку органів зору: *Рідкісні:* Сльозотеча з кон'юнктивітом або без нього, оклюзія слізних проток із надмірною слезотечею. Повідомляли про кістозний набряк макули (КМН) у пацієнтів, які отримували доцетаксел та інші таксани.

Дуже рідкісні: оборотні зорові розлади (спалахи світла, скотоми) під час інфузії у зв'язку з реакціями гіперчутливості.

У поєднанні з преднізолоном/преднізолоном, доксорубіцином/циклофосфамідом:

Часто: Сльозотеча, кон'юнктивіт з доксорубіцином/циклофосфамідом.

У поєднанні з трастузумабом

Дуже часто: Сльозотеча (21 %), кон'юнктивіт (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Сльозотеча (12 %).

Часто: Кон'юнктивіт, подразнення очей.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Часто: Кон'юнктивіт.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Сльозотеча (10-21 %; G3/4: 0,3 %).

Часто: Кон'юнктивіт.

Розлади з боку органу слуху та лабіринту

Рідкісні: Ототоксичність, розлади слуху, зниження слуху.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Часто: зміни слуху.

Розлади з боку серця Повідомляли про такі побічні ефекти, як периферичний набряк та плеврит, перикардит, асцит та збільшення ваги. Периферичний набряк зазвичай проявляється спочатку в нижніх кінцівках, потім може поширюватися далі і призводити до збільшення маси тіла на 3 кг і більше. Частота та ступінь тяжкості затримки рідини залежать від загальної дози доцетакселу та премедикації (див. "Особливості застосування"). Усього в 26 пацієнтів групи ТАС розвинулася застійна серцева недостатність (ЗСН) протягом періоду дослідження, в більшості випадків протягом періоду спостереження. У зв'язку із ЗСН померли 2 пацієнти групи ТАС та 4 пацієнти групи FAS. Вищий ризик у групі ТАС протягом першого року.

Дуже часто: Набряки (25-64 %; тяжкі: 1-7 %).

Часто: Нерегулярне серцебиття/тахікардія, гіпотонія, гіпертонія.

Іноді: Серцева недостатність.

Рідкісний: Венозна тромбоемболія, інфаркт міокарда.

У поєднанні з доксорубіцином, капецитабіном, преднізолоном/преднізолоном, доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Серцева недостатність (14 %; G3/4: 3 %; летальний наслідок: 0,5 %) з доксорубіцином; вазодилатація (20 %; G3/4: 0,9 %) з доксорубіцином/циклофосфамідом.

Часто: Серцева недостатність з преднізолоном/преднізолоном та доксорубіцином/циклофосфамідом; припливи, тромбофлебіт при поєднанні з капецитабіном.

Іноді: Флебіт, лімфоедема з доксорубіцином/циклофосфамідом.

У поєднанні з терапіями, такими як доксорубіцин, 5-фторурацил та/або циклофосфамід:

Частота невідома: шлуночкові аритмії, включаючи тахікардії, іноді летальні.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Лімфоедема (11 %).

Часто: Симптоматична серцева недостатність.

АС → ТН або ТСН:

Часто: погіршення функції лівого шлуночка, серцебиття, синусова тахікардія, гіпотензія.

Протягом 3 років сукупна частота всіх симптоматичних серцевих подій становить 2,36 % та 1,16 % відповідно до групи АС → ТН та ТСН (порівняно з 0,52 % у контрольній групі з АС-Т).

Протягом 3 років сукупна частота подій ЗСН 3-го чи 4-го ступеня становила 1,9 % або 0,4 % у групі ТН або ТСН (порівняно з 0,3 % у контрольній групі з АС-Т).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння Дуже часто: Задишка (16 %; G3/4: 3 %).

Рідкісні: Гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальна пневмонія, інтерстиціальна хвороба легень, дихальна недостатність, легеневий фіброз, пневмонія, спалах радіаційно-індукованих реакцій, іноді з летальним результатом. Променевий пневмоніт у пацієнтів, які паралельно отримують променеву терапію.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: носова кровотеча (18 %), фаринголарингеальний біль (16 %), кашель (13 %), ринорея (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Біль у горлі (11 %; G3/4: 2 %).

Часто: Кашель, носова кровотеча, ринорея, біль у грудях.

АС → ТН або ТСН:

Часто: Кашель (3-6 %, G3/4: 0,2 %).

Шлунково-кишкові розлади

174

Дуже часто: Стоматит (25-42 %; G3/4: 2-5 %), діарея (12-41 %; G3/4: 2-4 %), нудота (30-41 %; G3/4: 3-4 %) , блювання (17-25 %; G3/4: 1-3 %).

Часто: Запори, біль у животі, шлунково-кишкові кровотечі.

Рідкісний: Ілеус, кишкова непрохідність, зневоднення через шлунково-кишкові розлади (включаючи перфорацію шлунково-кишкового тракту та ентероколіти), ентероколіти (включаючи коліт, ішемічний коліт і нейтропенічний ентероколіт), іноді летальні.

У поєднанні з доксорубіцином, цисплатином, доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Блювання (43-53 %; G3/4: 4-8 %).

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Запор (27 %), диспепсія (14 %), біль у животі (12 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Стоматит (67 %; G3/4: 18 %).

Часто: Сухість у роті, метеоризм, біль у роті, дисфагія.

<2 %: Ілеус, некротизуючий ентероколіт, виразка стравоходу, геморагічна діарея, геморой.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Діарея (75 %; G3/4: 20 %), нудота (72 %; G3/4: 15 %), блювання (61 %; G3/4: 15 %), стоматит (59 %; G3/4: 21 %).

Часто: Езофагіт/дисфагія/одинофагія.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Стоматит/фарингіт (52-65 %; G3/4: 1,4-3 %), блювання (39-55 %; G3/4: 3,0-6,4 %), нудота (49-57 %; G3/4: 4,6-5,3 %), діарея (45-56 %; G3/4: 4,9-5,1 %); Запор (22-27 %; G3/4: 0,6-0,9 %), диспепсія (19-20 %; G3/4: 0,4-1,5 %), біль у животі або спазми (12-13 % ; G3/4: 0,4-0,5 %).

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Часто: Збільшення рівня білірубіну (G3/4), лужної фосфатази та трансаміназ (АСТ, АЛТ).

Дуже рідкісні: Гепатит, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів із наявними проблемами з печінкою.

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Збільшення рівня білірубіну (22 %; G3/4: 8 %), АСТ (СГОТ; 22 %; G3/4: 2 %), АЛТ (СГПТ; 19 %; G3/4: 1 %) та лужної фосфатази (26 %).

<2 %: Жовтяниця, печінкова недостатність, печінкова кома, гепатотоксичність.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Збільшення рівня АЛТ (53-54 %; G3/4: 1,8-2,4 %), АСТ (38-43 %; G3/4: 0,8-1,0 %) та лужної фосфатази (19 -20 %; G3/4: 0,3 %).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Am

Дуже часто: Алопеція (38-79 %), локалізована еритема (локалізовані висипання на кистях рук, стопах, включаючи тяжкий долонно-підшовний синдром), а також на руках, обличчі або грудній клітці, яке часто супроводжувалося свербіжем, (2,7-57 %; G3/4: 1-6 %), зміни нігтів, включаючи гіпо- або гіперпігментацію, відшарування нігтів, біль у нігтях (10-28 %; G3/4: 1-3 %). 73 % цих розладів мали від легкого до помірного ступінь тяжкості та були оборотними протягом 21 дня. Зазвичай реакції з'являлися приблизно через 1 тиждень після початку лікування доцетакселом.

Дуже рідкісні: Мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєла, шкірні реакції, схожі на склеродермію.

Частота невідома: Повідомляли про випадки необоротної алопеції.

У поєднанні з преднізолоном/преднізолоном:

Часто: Екзантема, десквамація.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Висипання (24 %).

У поєднанні з капецитабіном:

Дуже часто: Долонно-підшовний синдром (63 %; G3/4: 24 %).

Часто: Еритема, сухість шкіри, порушення пігментації, свербіж, набряк обличчя.

<2 %: atopічний дерматит, почервоніння обличчя, целюліт, сонячний кератоз.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Часто: Сухість шкіри.

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Зміна нігтів (23-40 %), лущення шкіри, висипання (23-26 %; G3/4: 0,4-1,3 %), почервоніння обличчя (18-22 %).

Часто: Сухість шкіри.

Розлади з боку м'язової та скелетної системи, а також сполучної тканини

Дуже часто: Міалгія (6-20 %; G3/4: до 1 %).

Часто: Артралгія.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Артралгія (27 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Міалгія (33-51 %; G3/4: 1,4-4,9 %), артралгія (22-40 %; G3/4: 1,0-3,0 %).

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів

<2 %: Ниркова недостатність.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Затримка сечі (15 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Затримка рідини (51-52 %; G3/4: 1,4-1,5 %).

Часто: Підвищення рівня креатиніну.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочної залози

У поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом:

Дуже часто: Аменорея (58 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: нерегулярна менструація (29 %; G3/4: 19,9 %), затримка рідини (32 %; G3/4: 21,4 %).

Загальні порушення та порушення у місці введення

Дуже часто: Астенія/втомлюваність (49-62 %; G3/4: 11-12 %), біль (11-17 %; G3/4: 1-3 %).

Часто: Реакції у місці ін'єкції, такі як гіперпігментація, запалення, почервоніння або сухість шкіри, флебіт або екстравазація та венозний набряк; біль у грудях без ураження серця або дихання.

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

Частота невідома: Повідомляли про випадки розвитку рецидивної реакції в місці ін'єкції (рецидив реакції шкіри у місці, в якому раніше відмічалася екстравазація, після введення доцетакселу в іншу ділянку), проведеної в ділянку, на якій раніше відмічалася екстравазація..

У поєднанні з доксорубіцином, цисплатином, капецитабіном, доксорубіцином/циклофосфамідом, цисплатином та 5-фторурацилом:

Дуже часто: Гарячка (17-43 %; G3/4: ≤1 %), збільшення маси тіла (12,5 %).

Часто: Зниження маси тіла.

У поєднанні з трастузумабом:

Дуже часто: Гарячка (29 %), грипоподібний синдром (12 %), біль у грудях (11 %), озноб (11 %).

Часто: Летаргія.

У поєднанні з цисплатином і 5-фторурацилом:

Дуже часто: Летаргія (56 %, G3/4: 19 %).

АС → ТН або ТСН:

Дуже часто: Втомлюваність (80-81 %; G3/4: 6,6-6,9 %), гарячка (7-11 %; G3/4: 0,3-0,4 %).

Часто: Біль у кістках (6,3-9,7 %; G3/4: 0,1-0,4 %), біль (5,4-8,1 %; G3/4: 0,4 %), носова кровотеча (G3/4: 0,6 %), реакції у місці введення (4,7-5,8 %; G3/4: 0,1-0,2 %), сухість у роті (2,7-4 %), тремор/озноб (5,1-5,9 %).

Інші часті реакції:

Найпоширеніші побічні явища в дослідженні TAX316 (див. "Фармакологічні властивості"), що мали місце на початку терапії та зберігалися у періоді спостереження у пацієнтів з ТАС (середній період спостереження 8 років), описані нижче. Більшість цих реакцій зникли у наступний період.

Найчастіші реакції у пацієнтів, які отримували доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином та циклофосфамідом. (TAX316) доцетаксел 75 мг/м ² + доксорубіцин 50 мг/м ² + циклофосфамід 500 мг/м ² . n = 744		
Тип реакції	Частота від початку лікування до періоду спостереження: n (%)	Частота наприкінці періоду спостереження: n (%)
Алопеція	687 (92,3)	29 (3,9)
Астенія	236 (31,7)	29 (3,9)
Аменорея	202 (27,2)	121 (16,3)
Лімфоедема	11 (1,5)	6 (0,8)
Периферичний набряк	119 (16,0)	19 (2,6)
Периферична сенсорна нейропатія	84 (11,3)	10 (1,3)

Опис окремих побічних реакцій:

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні пухлини (включаючи кісти та поліпи)

Спостерігалися вторинні злоякісні новоутворення (поодинокі випадки) при застосуванні доцетакселу у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які, як відомо, можуть викликати вторинні злоякісні новоутворення, включаючи неходжкінську лімфому та рак нирки.

Після 10 років спостереження дослідження TAX316 у 3 із 744 (0,4 %) пацієнтів, які отримували доцетаксел з доксорубіцином та циклофосфамідом (ТАС), та у 1 з 736 (0,1 %) пацієнтів, які отримували фторурацил з доксорубіцином і циклофосфамідом, виник гострий мієлолейкоз. У пацієнта з групи застосування ТАС виник гострий мієлолейкоз протягом періоду спостереження (середній період спостереження 8 років). Мієлодиспластичний синдром виник у 2 випадках із 744 (0,3 %) у пацієнтів, які отримували доцетаксел з доксорубіцином та циклофосфамідом, та у 1 із 736 пацієнтів (0,1 %), які отримували фторурацил з доксорубіцином та циклофосфамідом.

Розлади з боку імунної системи

Повідомляли про потенційно летальні реакції гіперчутливості на фоні прийому доцетакселу у пацієнтів, які раніше мали реакцію гіперчутливості на паклітаксел.

Порушення з боку обміну речовин і харчування:

Повідомляли про випадки електролітного дисбалансу. Повідомляли також про випадки гіпонатріємії, в основному пов'язані з дегідратацією, блюванням або пневмонією. Спостерігалися випадки гіпокаліємії, гіпомагніємії та гіпокальціємії, які, як правило, асоціюються із шлунково-кишковими розладами та особливо діареєю.

Шлунково-кишкові розлади

Повідомляли про рідкісні випадки ентероколіту, включаючи коліт, ішемічний коліт та нейтропенічний ентероколіт з потенційно летальним наслідком (частота невідома). Крім того, повідомляли про рідкісні випадки зневоднення після шлунково-кишкових реакцій, таких як ентероколіт та перфорація кишечника. Повідомляли також про рідкісні випадки кишкової непрохідності та обструкції кишечника.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Повідомляли про випадки розвитку рецидивної реакції в місці ін'єкції (рецидив реакції шкіри у місці, в якому раніше відмічалася екстравазація, після введення доцетакселу в іншу ділянку), проведеної в ділянку, на якій раніше відмічалася екстравазація.

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти після реєстрації має велике значення. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик препарату. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозри про нові чи серйозні побічні ефекти через Інтернет-портал EIViS (Електронна система звітності). Інформацію про це можна знайти за адресою www.swissmedic.ch.

Передозування

Існує кілька повідомлень про випадки передозування препарату. Специфічний антидот доцетакселу дотепер невідомий. У разі передозування препарату необхідно госпіталізувати пацієнта у спеціалізоване відділення та проводити ретельний моніторинг життєвих функцій. Насамперед при передозуванні передбачається розвиток таких розладів, як пригнічення функції кісткового мозку, периферичні нейротоксичні порушення та запалення слизових оболонок. Після встановлення факту передозування потрібно якнайшвидше ввести пацієнту терапевтичні дози Г-КСФ. Якщо є необхідність, вживають інших необхідних симптоматичних заходів.

Фармакологічні властивості Код ATX: L01CD02

Діюча речовина препарату Доцетаксел Аккорд - доцетаксел, належить до класу таксанів. 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, яка відіграє важливу роль у реалізації життєвих функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі.

Клоногенний аналіз *in vitro* показав цитотоксичність доцетакселу щодо різних ліній пухлинних клітин мишей і людини, а також до клітин щойно видалених пухлин людини. Доцетаксел досягає значних концентрацій у міжклітинній рідині і забезпечує високу

тривалість життя клітин. Крім того, доцетаксел виявляє активність щодо деяких (хоча і не всіх) клітинних ліній, у яких відбувається експресія р-глікопротеїну, що 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.

Клінічні дані при лікуванні раку молочної залози

Доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином/циклофосфамідом (ад'ювантна терапія)

У відкритому дослідженні фази III 1491 жінка з операбельним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів отримувала або 75 мг/м² доцетакселу, 50 мг/м² доксорубіцину та 500 мг/м² циклофосфаміду (TAC), або 5-фторурацил у дозі 500 мг/м², 50 мг/м² доксорубіцину та 500 мг/м² циклофосфаміду (FAC). Лікування було розпочато протягом 60 днів після хірургічного втручання і складалося з 6 циклів TAC або FAC, після чого протягом 5 років отримували тамоксифен. Пацієнти, які перенесли люмпектомію (15,9 %) або квадрантну резекцію (24,9 %), отримували променеву терапію після хіміотерапії. Променева терапія проводилася також у половини пацієнтів після мастектомії. Через п'ять років після рандомізації у 23,1 % жінок групи TAC (n = 745) і 30,4 % жінок групи FAC (n = 746) виявили рецидив або іншу пухлину (11,5 % коефіцієнт повторення, з яких n = 7 проти 8 з пухлиною в іншій молочної залозі). Більшість складала віддалені метастази, співвідношення ризиків 0,72 (95 % ДІ 0,59, 0,88), p = 0,001. При розбитті на підгрупи співвідношення ризиків для 1-3 уражених лімфатичних вузлів становив 0,61 (0,46, 0,82), а для ≥4 уражених лімфатичних вузлів - 0,83 (0,66, 1,08). Жінки до менопаузи показали кращі результати, ніж жінки в постменопаузі. Пацієнти, які мали показник працездатності 100 % (Карнофський) і отримували ад'ювантне випромінювання, також мали перевагу. Було створено дві проміжні оцінки та підсумковий аналіз. Остаточний аналіз був зроблений після того, як всі пацієнти пройшли 10-річне спостереження (за винятком подій DFS або пацієнтів, які раніше втратили контакт). Основними критеріями ефективності були безрецидивна виживаність (БРВ) та загальна виживаність (ЗВ). Остаточний аналіз був проведений після медіанного спостереження протягом 96 місяців. Було продемонстровано, що БРВ у групі TAC є значно довшою порівняно з групою FAC. Частота рецидиву протягом 10 років була нижчою у групі TAC порівняно з групою FAC (39 % проти 45 %), що відповідає абсолютному зниженню ризику на 6 % (p = 0,0043). ЗВ через 10 років також була значно довшою у групі TAC порівняно з групою FAC (76 % проти 68 %), що відповідає 7 % зменшенню абсолютного ризику летального наслідку (p = 0,002). Вторинним критерієм ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Остаточний аналіз був проведений після медіанного спостереження протягом 96 місяців. Було продемонстровано, що БРВ у групі TAC є значно довшою порівняно з групою FAC. Частота рецидиву протягом 10 років була нижчою у групі TAC порівняно з групою FAC (39 % проти 45 %), що відповідає абсолютному зниженню ризику на 6 % (p = 0,0043). Загальна виживаність через 10 років також була значно довшою у групі TAC порівняно з групою FAC (76 % проти 68 %), що відповідає 7 % зменшенню абсолютного ризику летального наслідку (p = 0,002).

Доцетаксел у поєднанні з трастузумабом після лікування доксорубіцином та циклофосфамідом (AC → ТГ) або доцетакселом у поєднанні з трастузумабом та

карбоплатином (ТСН) (ад'ювантна терапія для пацієнтів з операбельним раком молочної залози, у яких спостерігається підвищена експресія HER2 пухлинними клітинами)

Досліджено ефективність та безпеку доцетакселу в поєднанні з трастузумабом у якості допоміжної терапії пацієнтів з операбельним раком молочної залози, у яких спостерігається підвищена експресія HER2 пухлинними клітинами (з ураженням лімфатичних вузлів або без ураження лімфатичних вузлів). Всього 2222 пацієнтів були рандомізовані та 3174, які отримували АС-Т порівняно з АС → ТГ або ТСН.

□АС → ТН: 60 мг/м² доксорубіцину внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м² циклофосфаміду внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Через 3 тижні після останнього циклу АС 4-го мг/кг трастузумабу вводять на 1-й день 5-го циклу (у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин), після чого 2 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії) щотижня від 8-й день 5-го циклу та 100 мг/м² доцетакселу (як 1-годинна внутрішньовенна інфузія) на 2-й день 5-го циклу, а потім кожні 3 тижні на 1-й день циклу для всіх інших циклів (усього 4 цикли з доцетакселом).

Вперше через 3 тижні після останнього циклу хіміотерапії та протягом 1 року з дня першого прийому кожні 3 тижні вводять 6 мг/кг трастузумабу (у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії).

□ТСН: На 1-й день 1-го циклу 4 мг/кг трастузумабу в якості навантажувальної дози протягом 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії, а потім 2 мг/кг трастузумабу протягом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії, 1 раз на тиждень з 8-го дня по 3-й тиждень після останнього циклу хіміотерапії.

На другий день першого циклу, а потім у перший день циклу вводять 75 мг/м² доцетакселу в якості 1-годинної внутрішньовенної інфузії, а потім карбоплатин (AUC 6 мг/мл/хв) протягом 30-60 хвилин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Всього необхідно циклів з доцетакселом та карбоплатином. Вперше через 3 тижні після останнього циклу хіміотерапії, а потім протягом 1 року з дня першого прийому 6 мг/кг трастузумабу вводять у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

□АС-Т (контрольна група): 60 мг/м² доксорубіцину внутрішньовенно у поєднанні з 600 мг/м² циклофосфаміду внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів, з подальшим застосуванням 100 мг/м² доцетакселу у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

Результати другої проміжної оцінки після середнього періоду спостереження 36 місяців показують, що схема АС → ТН або ТСН як ад'ювантна терапія у пацієнтів із HER2-позитивним операбельним раком молочної залози порівняно з контрольною групою (АС-Т) як без рецидивна виживаність (БРВ), так і загальна виживаність (ЗВ) статистично збільшуються; БРВ: співвідношення ризиків 0,61 (0,49-0,77) $p < 0,001$ або 0,67 (0,54-0,83) $p = 0,0003$; ЗВ: співвідношення ризиків 0,58 (0,40-0,83) $p = 0,0024$ або 0,66 (0,47-0,93) $p = 0,0182$.

Користь, яка спостерігається в загальній популяції, не залежить від стану лімфатичних вузлів і залишається в підгрупах.

Доцетаксел у поєднанні з доксорубіцином

У великому рандомізованому дослідженні фази III, в якому брали участь 429 пацієнтів із раніше нелікованим метастатичним раком молочної залози, порівнювали комбінацію

доксорубіцину 50 мг/м² та 75 мг/м² доцетакселу, яку застосовували кожні 3 тижні, з комбінацією доксорубіцину 60 мг/м² та 600 мг/м² циклофосфаміду кожні 3 тижні.

□ Час до прогресування захворювання (ТТР) був значно вищим у групі доцетакселу (37,3 тижні), ніж у контрольній (31,9 тижнів), $p = 0,0138$.

□ Загальна частота відповіді була значно вищою у групі доцетакселу (59,3 %), ніж у контрольній групі (46,5 %), $p = 0,009$.

□ Середній час до прогресування був значно вищим у групі доцетакселу (25,6 тижнів), ніж у контрольній (23,7 тижнів), $p = 0,0479$.

Доцетаксел у якості монотерапії

У двох рандомізованих дослідженнях фази III з участю 326 хворих на рак молочної залози, у яких лікування алкілюючими агентами виявилось неефективним, і 392 пацієнтів з раком молочної залози, у яких терапія антрациклінами виявилась неефективною, отримували або доцетаксел (100 мг/м² кожні 3 тижні), або доксорубіцин (75 мг/м² кожні 3 тижні).

Хоча ЗВ (15 місяців проти 14 місяців, $p = 0,38$) та БРВ (27 тижнів проти 23 тижнів, $p = 0,54$) були порівняними, доцетаксел підвищив швидкість відповіді (52 % проти 37 %, $p = 0,01$) і скоротив час відповіді (12 проти 23 тижнів, $p = 0,007$).

Пацієнти, у яких антрацикліни виявились неефективними, отримували або доцетаксел (100 мг/м² кожні 3 тижні), або комбінацію мітоміцину та вінбластину (12 мг/м² кожні 6 тижнів та 6 мг/м² кожні 3 тижні). Доцетаксел збільшив швидкість відповіді (33 % проти 12 %, $p < 0,0001$) і збільшив БРВ (19 проти 11 тижнів, $p = 0,0004$) і ЗВ (11 проти 9 місяців; $p = 0,01$).

Профіль безпеки доцетакселу під час цих досліджень фази III відповідав профілю безпеки, який спостерігався у дослідженнях I фази II (див. «Побічні реакції»).

Доцетаксел у поєднанні з трастузумабом

Див. Інформацію про призначення трастузумабу.

Доцетаксел у поєднанні з капецитабіном

У рандомізованому, контрольованому, багатоцентровому дослідженні фази III доцетаксел у поєднанні з капецитабіном оцінювали при лікуванні місцевопрогресуючого або метастатичного раку молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії антрациклінами. Після рандомізації 255 пацієнтів отримували 75 мг/м² доцетакселу у вигляді щогодинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні та 1,250 мг/м² капецитабіну двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною однотижневою перервою в терапії. 256 пацієнтів, які отримували доцетаксел у вигляді монотерапії (100 мг/м² у вигляді щогодинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні) (7-8 циклів).

□ Середній час до прогресування (первинна кінцева точка) становив 186 днів для комбінації доцетаксел/капецитабін порівняно із 128 днями із застосуванням доцетакселу у якості монотерапії ($p < 0,0001$).

□ Середня виживаність становила 418 днів при застосуванні комбінації доцетаксел/капецитабін проти 338 днів при застосуванні доцетакселу у якості монотерапії.

□ Загальна частота відповіді у рандомізованій популяції (оцінка дослідником) була вищою при застосуванні комбінації доцетаксел/капецитабін (41,6 %), ніж порівняно з доцетакселом у вигляді монотерапії (29,7 %). Це було підтверджено незалежною комісією з огляду (32,2 % проти 23,1 %; $p = 0,025$).

Клінічні дані при лікуванні недрібноклітинного раку легень

Доцетаксел у поєднанні із засобами, що містять платину

У рандомізованому дослідженні фази III, 1218 пацієнтів з неоперабельним недрібноклітинним раком легень IIIB та IV стадії, які раніше не отримували хіміотерапію, із оцінкою загального стану пацієнта за шкалою Карновського, були рандомізовані у групу застосування 75 мг/м² доцетакселу у вигляді однократної внутрішньовенної інфузії (Т), а потім 75 мг/м² цисплатину (Cis) протягом 30-60 хвилин кожні 3 тижні), група TCis (75 мг/м² доцетакселу у вигляді однократної внутрішньовенної інфузії у поєднанні з карбоплатином (AUC 6 мг/мл.хвилину) протягом 30-60 хвилин кожні 3 тижні) або вінорельбін плюс цисплатин (Vin/Cis) (25 мг/м² вінорельбіну протягом 6-10 хвилин 1-го, 8-го, 15-го та 22-го дня 4-тижневого циклу з подальшим застосуванням 100 мг/м² цисплатину на добу).

Вживаність як основна кінцева точка ефективності була довшою для TCis, ніж для VCis (11,3 місяців проти 10,1 місяця, $p = 0,044$). Вживаність протягом 1 року становила 46 % проти 41 % та 2-річна вживаність 21 % проти 14 %. Частота відповіді була значно вищою у TCis, ніж у контрольній групі (31,6 % проти 24,5 %, $p = 0,029$). Середній час до прогресування захворювання суттєво не відрізнявся у 2 групах (22 проти 23 тижнів, $p = 0,617$).

Глобальна якість життя ($p = 0,064$) покращилася у групі TCis порівняно з контрольною. Хоча пацієнтам була потрібна однакова кількість анальгетиків в обох групах, вони домоглися кращого контролю над болем у руці «TCis» ($p = 0,033$), втратили меншу масу тіла ($p < 0,001$) та показали кращий показник на шкалі Карновського ($p = 0,028$).

Група карбоплатин/доцетакселпо ефективності поступалася групі TCis

Доцетаксел у якості монотерапії

Відкрите дослідження з участю 373 пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень, яким не отримували іншу хіміотерапію, порівнювало 75 мг/м² доцетакселу, 100 мг/м² доцетакселу і вінорельбін (або іфосфамід у пацієнтів, які раніше отримували лікування вінорельбіном). Що стосується вживаності кінцевих показників ефективності (5,5 проти 5,7 проти 5,6 місяців) та частоти відповіді (10,5 % проти 6,5 % проти 0,8 %), лише частота відповіді значно відрізнялася у всіх групах. Не було також суттєвих відмінностей у вживаності протягом 1 року, тривалості реакції та часу до прогресування. Однак після вилучення пацієнтів, які перейшли на іншу терапію, вживаність протягом 1 року становила 32 % проти 10 %. Суттєва різниця у порівнянні загальної вживаності пацієнтів становила 6,5 проти 5,4 місяця від тенденції до кращого вживаності. У цьому дослідженні не було виявлено суттєвої різниці у ефективності між двома дозами доцетакселу 100 мг/м² та 75 мг/м², але значно вища частота серйозних побічних реакцій у дозі 100 мг/м², що спричиняло передчасне припинення дослідження частіше. Г-КСФ застосовували набагато частіше при застосуванні цієї дози.

Клінічні дані щодо лікування раку передміхурової залози

У дослідженні фази III було рандомізовано 1006 пацієнтів з гормонорефрактерним метастатичним раком передміхурової залози; вони отримували або 75 мг/м² доцетакселу (внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 10 циклів), 30 мг/м² доцетакселу (внутрішньовенно 1 тиждень протягом перших 5 тижнів, 5 циклів по 6 тижнів кожен) або 12 мг/м² мітоксантрону (внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 10 циклів). Усі 3 групи безперервно отримували по 5 мг преднізолону/преднізолону 2 рази на добу. Пацієнти, які отримували доцетаксел кожні 3 тижні, мали значно більшу виживаність, ніж пацієнти, які отримували мітоксантрон (18,9 проти 16,5 місяців, $p = 0,009$). Щотижневе лікування доцетакселом не показало клінічно значущої користі для виживаності (17,4 проти 16,5 місяців, $p = 0,362$).

Клінічні дані щодо лікування аденокарциноми шлунка

Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження було проведено для оцінки безпеки та ефективності доцетакселу при лікуванні прогресуючої аденокарциноми шлунка, включаючи ГЕП, у пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії за перенесеного захворювання та які перенесли резекцію шлунка або ні. Всього 445 пацієнтів з індексом Карновського > 70 отримували або доцетаксел (Т) (75 мг/м² у день 1-й) у поєднанні з цисплатиною (С) (75 мг/м² у день 1-й) та 5-Фторурацил (F) (750 мг/м² на добу протягом 5 днів) або цисплатин (100 мг/м² на день 1-й) та 5-фторурацил (1000 мг/м² на добу протягом 5 днів).

Тривалість циклу лікування становила 3 тижні для TCF та 4 тижні для CF. Середня кількість циклів для 1 пацієнта, становила 6 (з діапазоном від 1 до 16) для групи і TCF порівняно з 4 (з діапазоном від 1 до 12) для групи CF. Основною кінцевою точкою був час до прогресування (ТТР).

Час до прогресування був на 3,7–5,6 місяців довше в групі TCF, співвідношення ризиків 1,47 (95 % ДІ 1,19, 1,83; $p < 0,001$). Загальна виживаність у групі TCF була значно довшою на 8,6–9,2 місяця, співвідношення ризиків 1,29 (95 % ДІ 1,04, 1,60; $p = 0,02$). Загальна частота відповіді становила 36,7 % у групі TCF проти 25,4 % у групі CF ($p = 0,01$).

Клінічні дані щодо лікування плоскоклітинного раку голови та шиї

Індукційна хіміотерапія з подальшою променевою терапією

У дослідженні фази III (TAX323)) 358 пацієнтів з місцевопрогресуючою сквамозно-клітинною карциномою голови та шиї та з функціональним статусом (за шкалою ВООЗ) 0 або 1 були рандомізовані в одну з двох груп лікування. Пацієнти в групі доцетакселу отримували 75 мг/м² доцетакселу (Т) в 1-й день, а потім 75 мг/м² цисплатину (Р) в 1-й день, далі 750 мг/м² 5-фторурацилу (F) щодня у вигляді безперервної інфузії протягом 5 днів. Пацієнти в контрольній групі отримували 100 мг/м² цисплатину (Р) в 1-й день, а потім 5 мг фторурацилу (F) 1000 мг/м² щодня протягом 5 днів. Цю схему вводили в 4 цикли кожні 3 тижні. Після хіміотерапії пацієнтів без прогресування лікували променевою терапією (RT) (TPF/RT) протягом 7 тижнів з інтервалом не менше 4 та не більше 7 тижнів.

Всього було рекомендовано 70 Гр для прискореної променевої терапії та 74 Гр для променевої терапії у режимі гіперфракціонування.

Допускалася хірургічна резекція після хіміотерапії як до, так і після променевої терапії. Пацієнти, що перебувають у групі TPF, отримували профілактичні антибіотики, а саме 500 мг ципрофлоксацину двічі на добу перорально протягом 10 днів, кожен з 5-го дня циклу або еквівалентно.

Первинна кінцева точка, виживаність без прогресування (PFS), була вищою у групі TCF порівняно із групою CF, $p = 0,0042$ (середнє значення PFS: 11,4 місяця проти 8,3 місяця), із загальним періодом спостереження 33 7 місяців. Середня загальна виживаність також була значно довшою у групі TCF, ніж у групі PF (середня загальна виживаність: 18,6 проти 14,5 місяців) зі зниженням ризику летальності на 28 %; $p = 0,0128$. Коефіцієнт відповіді на хіміотерапію становив 67,8 % у групі TCF порівняно з 53,6 % у групі CF ($p = 0,006$).

Індукційна хіміотерапія з подальшим хіміотерапією

У дослідженні TAX324 501 пацієнт із місцевопрогресуючою сквамозно-клітинною карциномою голови та шиї та з функціональним статусом (за шкалою ВООЗ) 0 або 1 були рандомізовані в одну з двох груп лікування. До дослідження були включені пацієнти з технічно неоперабельними пухлинами, пацієнти з низькою ймовірністю хірургічного лікування та пацієнти, яким хотіли зберегти органи. Загальна виживаність була основним критерієм оцінки. Пацієнти в групі доцетакселу отримували 75 мг/м² доцетакселу (Т) у вигляді внутрішньовенної інфузії на 1-й день, далі 100 мг/м² цисплатину (Р) у вигляді внутрішньовенної інфузії від 30 хвилин до 3 годин, а потім 1000 мг/м² 5-фторурацилу (F) щодня у вигляді безперервної інфузії з 1 по 4 день. Схему повторювали в 3 цикли кожні 3 тижні. Через мінімум 3 та максимум 8 тижнів всі пацієнти без прогресування протягом 7 тижнів отримували променеву терапію 70 Гр. Під час променевої терапії карбоплатин (AUC 1.5) вводився щотижня у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії, максимум 7 доз. Усі пацієнти, які отримували доцетаксел, отримували також і профілактичні антибіотики. Загальна виживаність як основний критерій оцінки була значно довшою у групі доцетакселу, ніж у групі PF (70,6 місяців проти 30,1 місяця, $p = 0,006$, співвідношення ризиків = 0,70, 95 % ДІ) = 0,54-0,90) із середнім періодом спостереження 41,9 місяців. Виживаність без прогресування як вторинний критерій демонструвала 29 % зниження ризику прогресування або летального наслідку та збільшення середньої виживаності без прогресування на 22 місяці (35,5 місяців у групі TPF проти 13,1 місяця в групі PF). Із співвідношенням ризиків = 0,71; 95% ДІ 0,56-0,90; статистична значущість була досягнута $p = 0,004$.

Фармакокінетика

Фармакокінетику доцетакселу вивчали в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20-115 мг/м² препарату. Фармакокінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі.

Розподіл. Після застосування дози 100 мг/м², яку вводили інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі – 3,7 мкг/мл – була отримана з відповідною AUC 4,6 мкг/мл/годину. Середній об'єм розподілу препарату

становить 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50 %. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більше ніж на 95 %.

Елімінація:

Доцетаксел в основному метаболізується окисненням третинної групи бутилових ефірів. Протягом 7 днів після введення 6 % дози виводиться з сечею і 75 % з калом. Близько 80 % ізотопу, що містився у калі, виводилося протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох другорядних метаболітів та дуже малої кількості препарату у незміненому вигляді. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що ізоферменти підродина цитохрому P450-3A беруть участь у метаболізмі доцетакселу. Періоди напіввиведення становлять: $t_{1/2\alpha} = 4$ хвилин, $T_{1/2\beta} = 36$ хвилин і $t_{1/2\gamma} = 11,1$ години. Середній показник загального кліренсу для дози 100 мг/м² становить 21 л/год/м² (при міжіндивідуальних коливаннях приблизно 50 %).

Особливості групи пацієнтів:

Вік і стать: Фармакокінетика доцетакселу не залежить від віку та статі.

Печінкова недостатність: У пацієнтів (n = 23), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні АЛТ, АСТ у $\geq 1,5$ раза вищі за верхню межу норми (ВМН), разом зі зростанням рівня лужної фосфатази $\geq 2,5$ раза вище за ВМН), загальний кліренс препарату знижувався в середньому на 27 % (див. «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність: Немає досвіду застосування.

Інші: Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих із легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих із тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

Доклінічні дані

Канцерогенний потенціал доцетакселу не вивчався.

Доцетаксел є мутагенним *in vitro* у мікронуклеарному тесті та в тесті на хромосомні зміни клітин CHO-K1 та *in vivo* у тесті на мікроядерність у мишей. Однак він не виробляє мутагенності в тесті Ames або в аналізі мутації гена CHO/HGPRT. Ці результати відповідають фармакологічній активності доцетакселу.

У дослідженнях на гризунах спостерігалися відхилення в яєчках, що дозволяє припустити, що доцетаксел негативно впливає на фертильність чоловіків.

Список допоміжних речовин

1 флакон 20 мг/1 мл містить 395 мг етанолу безводного.

1 флакон 80 мг/4 мл містить 1,58 г етанолу безводного.

1 флакон 160 мг/8 мл містить 3,16 г етанолу безводного.

Несумісність

Немає даних. Однак Доцетаксел Аккорд не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін зберігання

Доцетаксел Аккорд можна використовувати лише до дати, зазначеної на упаковці "EXP".

Умови зберігання Зберігайте Доцетаксел Аккорд при кімнатній температурі (15-25 °C) подалі від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відкриття розчин необхідно негайно використати для приготування інфузійного розчину.

Особливі заходи безпеки

Поводження з цитостатиками:

Для препарату Доцетаксел Аккорд, як і для інших цитостатиків, рекомендації стосуються як приготування інфузійного розчину, так і утилізації токсичних відходів.

Приготування інфузійного розчину:

З мікробіологічної точки зору розведення слід проводити в асептичних умовах.

Для підготовки правильної дози для пацієнта можуть знадобитися кілька флаконів концентрату інфузії Доцетаксел Аккорд.

Дотримуючись правил асептики, наберіть необхідну кількість препарату Доцетаксел Аккорд, концентрату для приготування розчину для інфузій, використовуючи калібрований шприц із голкою розміру 21G.

У флаконі з препаратом Доцетаксел Аккорд, 20 мг/мл, концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл. Необхідну кількість препарату Доцетаксел Аккорд, концентрату для приготування розчину для інфузій, слід ввести в пакет об'ємом 250 мл або флакон для інфузій, що містить 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин (9 мг/мл) натрію хлориду для ін'єкцій.

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.

Струсніть пакет або флакон із розчином для інфузій, щоб їхній вміст перемішався із введеним концентратом.

Приготований розчин для інфузій слід використати протягом 6 годин при температурі нижче 25 °C (у тому числі із врахуванням години самої інфузії) та при нормальних умовах освітлення.

Фізичну та хімічну стійкість інфузійного розчину, приготованого, як було рекомендовано вище, було продемонстровано протягом 48 годин при температурі 2-8 °C в інфузійних пакетах, які не містять ПВХ (PE/PP).

Розчин Доцетаксел для інфузій перенасичений, тому з часом може кристалізуватися.

187

Як і будь-який продукт, призначений для парентерального введення, Доцетаксел Аккорд необхідно перевірити візуально перед використанням та викинути у випадку утворення осаду.

Реєстраційний номер

66815 (Swissmedic).

Упаковка

Флакон 20 мг/1 мл: 1 (А)

Флакон 80 мг/4 мл: 1 (А)

Флакон 160 мг/8 мл: 1 (А)

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа АГ, 4103 Ботмінген.

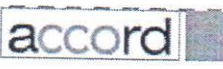
Дата останнього перегляду Травень 2019 року.

Переклад здійснений з німецької мови на українську мову перекладачем Амеліною Світланою Миколаївною

UA/18363/02/01 Bip
06.10.2020
63

 advertising & communication services Ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Docetaxel (PIL)	
	Market	Switzerland	
	Language	German/French	
	Size	990 x 450 mm (Final Fold size - 40 x 65 mm)	
	Min. Font Size	7 pt.	
	Version No.	4 (Page 1 of 2)	
Date	11.09.19 (Docetaxel (ACC-CH) PIL)		
Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Michael Locher	Digitally signed by Michael Locher DN: cn=Michael Locher, o=Accord HealthCare Limited, ou=Regulatory Affairs Date: 2019.09.11 13:07 +02'00'	Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord HealthCare Limited, ou=Regulatory Affairs Date: 2019.09.10 15:54 +01'00'	Digitally signed by Gaurav DN: cn=Gaurav, o=Accord, email=gaurav@accordpharma.com, ou=Regulatory Affairs Date: 2019.10.01 17:38 +05'30'

German



Docetaxel Accord®

Zusammensetzung
 Wirkstoff: Docetaxelum.
 Hilfsstoffe: Polysorbitum 80, Ethanolum anhydricum, Acidum citricum anhydricum.
 1 Durchstechflasche mit 20 mg/1 ml enthält 395 mg wasserfreien Ethanol.
 1 Durchstechflasche mit 80 mg/4 ml enthält 1,58 g wasserfreien Ethanol.
 1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml enthält 3,16 g wasserfreien Ethanol.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit
 Durchstechflaschen zu 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml und 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
 Das Konzentrat ist eine klare, blassgelbe bis bräunlich gelbe Lösung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten
 Docetaxel Accord ist indiziert bei:

Brustkrebs:

- in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid zur adjuvanten Therapie von operablem, nodal-positivem Brustkrebs.
- in Kombination mit Trastuzumab nach einer Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC→TH) oder Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Carboplatin (TCH) zur adjuvanten Therapie von operablem Brustkrebs mit HER2 überexprimierenden Tumoren.
- in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs (First-Line-Chemotherapie).
- als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer anderen Chemotherapie (Second-Line-Chemotherapie).
- in Kombination mit Trastuzumab zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs mit HER2 überexprimierenden Tumoren bei Patientinnen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierende Erkrankung erhalten haben.
- in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer anderen Chemotherapie mit Anthrazyklin.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom:

- in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (First-Line-Chemotherapie).
- als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer anderen Chemotherapie (Second-Line-Chemotherapie).

Prostatakarzinom:

- in Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung von hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom.

Adenokarzinom des Magens:

- in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens einschliesslich der gastroösophagealen Übergangszone bei Patienten, die eine oder keine Magenresektion gehabt und keine vorherige Chemotherapie gegen den fortgeschrittenen Zustand ihrer Krankheit erhalten haben.

Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich:

- in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur neoadjuvanten Behandlung von lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich.

Dosierung/Anwendung
 Docetaxel Accord darf nur von Ärzten mit Erfahrung in zytostatischer Chemotherapie angewendet werden.
 Docetaxel muss als 1-stündige i.v. Infusion alle 3 Wochen verabreicht werden (siehe «Sonstige Hinweise», Hinweise für die Handhabung).

Prämedikation:
 Aufgrund der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen müssen Patienten vor allem während der ersten und zweiten Docetaxel-Infusion streng überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
 Soweit dies nicht kontraindiziert ist, können durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad der Flüssigkeitsretention als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden.
 Brustkrebs, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Adenokarzinom des Magens und Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich: Als Kortikosteroid kann z.B. Dexamethason in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg zweimal täglich) verabreicht werden, und zwar über 3 Tage ab dem Tag vor der Docetaxel-Infusion.
 Prostatakarzinom: Aufgrund der gleichzeitigen Einnahme von Prednison/Prednisolon beträgt die empfohlene Dosierung z.B. 8 mg Dexamethason p.o. jeweils 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion.

Brustkrebs:

Adjuvante Therapie:
 Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m², verabreicht eine Stunde nach 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid, alle 3 Wochen während 6 Zyklen.
 Für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren, beträgt die empfohlene Docetaxeldosis:

- AC→TH: 60 mg/m² Doxorubicin (A) i.v. in Kombination mit 600 mg/m² Cyclophosphamid (C) i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen.
- 3 Wochen nach dem letzten AC-Zyklus werden am 1. Tag des 5. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab (H) verabreicht (als 90-minütige i.v. Infusion), gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) wöchentlich ab dem 8. Tag des 5. Zyklus und 100 mg/m² Docetaxel (T) (als 1-stündige i.v. Infusion) am 2. Tag des 5. Zyklus und dann bei allen verbleibenden Zyklen alle 3 Wochen am 1. Zyklustag (insgesamt 4 Zyklen mit Docetaxel).
- TCH: 75 mg/m² Docetaxel (T) in Kombination mit Carboplatin (C) mit einer AUC von 6 mg·min/ml in alle 3 Wochen. Trastuzumab (H) wird wöchentlich gemäss folgendem Schema verabreicht: am 1. Tag des 1. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab als Ladedosis, am 2. Tag gefolgt von 75 mg/m² Docetaxel und Carboplatin mit einer AUC von 6 mg·min/ml, anschliessend jeweils am 8. und 15. Tag 2 mg/kg Trastuzumab. Ab dem 2. bis zum 6. Zyklus werden am 1. Tag 75 mg/m² Docetaxel gefolgt von Carboplatin mit einer AUC von

КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

64
6 mg/ml/Min und 2 mg/kg Trastuzumab verabreicht. Dann folgen jeweils am 8. und 15. Tag 2 mg/kg Trastuzumab. Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und während 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung werden alle 3 Wochen 6 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) verabreicht.

Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 100 mg/m² als Monotherapie und 75 mg/m² als Kombinationstherapie mit 50 mg/m² Doxorubicin, alle 3 Wochen.

In Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 100 mg/m² alle 3 Wochen mit wöchentlicher Verabreichung von Trastuzumab. Die erste Docetaxel-Infusion wird am Tag nach der ersten Gabe von Trastuzumab verabreicht. Die folgenden Docetaxel-Behandlungen werden unmittelbar nach dem Abschluss der Trastuzumab-Infusion verabreicht, falls die vorangegangene Gabe von Trastuzumab gut vertragen wurde.

In Kombination mit Capecitabin beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m² alle drei Wochen. Capecitabin wird in einer Dosis von 1'250 mg/m² zweimal täglich oral (innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause.

Die Berechnung der Anzahl Filmtabletten Capecitabin erfolgt entsprechend der Fachinformation von Capecitabin.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom:

Bei Patienten, die nicht chemotherapeutisch vorbehandelt sind, beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m² gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30-60 Min. alle 3 Wochen. Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika und eine der Verabreichung von Cisplatin angemessene Hydratation erhalten. Nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie wird eine Docetaxeldosis von 75 mg/m² als Monotherapie alle 3 Wochen empfohlen.

Prostatakarzinom:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m² alle 3 Wochen. Es werden kontinuierlich zweimal täglich 5 mg Prednison/Prednisolon oral verabreicht.

Adenokarzinom des Magens:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m², gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin als 1- bis 3-stündige Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil pro Tag als Dauerinfusion über 5 Tage, beginnend nach Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt. Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika sowie eine der Verabreichung von Cisplatin angemessene Hydratation erhalten. Zur Verringerung des Hämatoxizitätsrisikos sollte prophylaktisch G-CSF gegeben werden (siehe «Dosisanpassung während der Behandlung»).

Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich:

Die Patienten müssen mit Antiemetika prämediziert sowie (vor und nach der Verabreichung von Cisplatin) angemessen hydratisiert werden. Zur Abschwächung des Hämatoxizitätsrisikos kann eine G-CSF-Prophylaxe erfolgen. Sämtliche Studienteilnehmer erhielten prophylaktisch Antibiotika.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiotherapie

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m², gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin als 1-stündige Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil pro Tag als Dauerinfusion über 5 Tage, beginnend nach Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird über vier Zyklen alle drei Wochen verabreicht. Nach der Chemotherapie sollten Patienten (wenn möglich) operiert werden und eine Radiotherapie erhalten.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie

Zur Induktionstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich (technisch nicht resektabel, geringe Wahrscheinlichkeit für chirurgische Heilung bzw. Organerhaltung) beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m² als 1-stündige i.v. Infusion, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin als 30-minütige bis 3-stündige i.v. Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von 1'000 mg/m² 5-Fluorouracil täglich als Dauerinfusion vom 1. bis 4. Tag. Dieses Schema wird in 3 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht. Anschliessend an die Chemotherapie müssen Patienten eine Radiotherapie und gemäss Calvert-Formel dosiertes Carboplatin erhalten (Radiochemotherapie). Informationen zur Dosisanpassung von Cisplatin und 5-Fluorouracil sind der Fachinformation für das jeweilige Präparat zu entnehmen.

Dosisanpassung während der Behandlung:

Docetaxel darf erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1'500$ Zellen/mm³ beträgt. Patienten, bei denen sich im vorhergehenden Zyklus Neutropenie und Fieber entwickelten, sollten in allen folgenden Zyklen G-CSF erhalten. Da schon im Laufe des 1. Zyklus eine Neutropenie auftreten kann, sollte G-CSF unter Berücksichtigung des Neutropenierisikos der Patienten und der aktuellen Empfehlungen gegeben werden.

Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin/(Cyclophosphamid):

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Docetaxel (als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin/(Cyclophosphamid)) keine febrile Neutropenie, eine Neutropenie mit Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³ über einen Zeitraum von mehr als einer Woche, schwere oder wiederholte Hautveränderungen oder schwere neurosensorische Symptome zeigen, muss die Docetaxeldosis von 100 auf 75 mg/m² bzw. von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Bleiben die unerwünschten Wirkungen auch bei 60 mg/m² erhalten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Im Falle einer zweiten Episode von febriler Neutropenie oder Infektion sollten die Patienten weiter prophylaktisch G-CSF erhalten, während die Docetaxeldosis von 100 auf 75 mg/m² (bei AC→TH) zu reduzieren ist. Im Falle einer TCH-Therapie wird die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² herabgesetzt.

Auch bei Patienten mit einer Stomatitis 3. oder 4. Grades sollte die Docetaxeldosis bei einer AC→TH-Therapie von 100 auf 75 mg/m² und bei einer TCH-Therapie von 75 auf 60 mg/m² herabgesetzt werden.

In Kombination mit Cisplatin:

Mit der Kombinationstherapie Docetaxel + Cisplatin behandelte Patienten, deren tiefste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei $< 25'000$ Zellen/mm³ lag und bei denen eine febrile Neutropenie oder schwerwiegende nicht-hämatoxizische Toxizität auftraten, muss die Docetaxeldosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m² verringert werden. Bezüglich der Cisplatin-Dosisanpassung siehe die entsprechende Fachinformation.

КОПІЯ ВІРНА



In Kombination mit Capecitabin:

Je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (Toxizitätskriterien 1-4 gemäss National Cancer Institute of Canada) werden für Docetaxel folgende Dosismodifikationen empfohlen (zur Dosisanpassung von Capecitabin siehe die Fachinformation von Capecitabin).
Auftreten einer Grad-1-Toxizität: Behandlung in der ursprünglichen Dosierung und ohne Unterbrechung fortführen.
Erstes Auftreten einer Grad-2-Toxizität: Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf Grad 0-1. Dann Behandlung mit 100% der Startdosis Docetaxel fortsetzen.
Erstes Auftreten einer Grad-3-Toxizität oder zweites Auftreten derselben Grad-2-Toxizität: Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf Grad 0-1. Dann Behandlung mit 55 mg/m² Docetaxel fortsetzen.
Erstes Auftreten einer Grad-4-Toxizität, zweites Auftreten derselben Grad-3-Toxizität oder drittes Auftreten derselben Grad-2 Toxizität: Behandlung endgültig abbrechen.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Um das Risiko einer komplizierten Neutropenie zu vermindern, sollte G-CSF verabreicht werden. Kommt es trotz Gabe von G-CSF zu febriler Neutropenie, anhaltender Neutropenie oder einer neutropenischen Infektion, muss die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Treten anschliessend Episoden komplizierter Neutropenie auf, muss die Docetaxeldosis von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer Grad-4-Thrombozytopenie muss die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Patienten sollten nicht mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis die Neutrophilenzahl wieder >1500 Zellen/mm³ und die Blutplättchen Zahl >100'000 Zellen/mm³ erreicht haben. Bleibt diese Toxizität bestehen, muss die Behandlung abgebrochen werden. Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von gastrointestinaler Toxizität bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden:

Toxizität	Dosisanpassung
Diarrhoe Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.
Diarrhoe Grad 4	1. Episode: Reduktion der Docetaxel- und der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Abbruch der Therapie.
Stomatitis Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU in allen folgenden Zyklen. 3. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.
Stomatitis Grad 4	1. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU in allen folgenden Zyklen. 2. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-FU siehe die entsprechenden Fachinformationen.

Spezielle Dosierungsanweisungen:

Patienten mit Leberinsuffizienz: Nach pharmakokinetischen Daten zu Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasenwerte (ALAT und/oder ASAT) das 1,5-fache des oberen Normwerts (ONW) und deren alkalische Phosphatasen das 2,5-fache des ONW überschreiten, 75 mg/m². Bei Patienten, deren Serumbilirubinwert über dem ONW liegt und/oder deren Transaminasenwerte (ALAT und ASAT) mehr als das 3,5-fache der ONW und die alkalische Phosphatase mehr als das 8-fache des ONW betragen, darf eine Docetaxel-Monotherapie nur bei strengster Indikationsstellung in Betracht gezogen werden. Es liegen keine Daten für eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Docetaxel kontraindiziert, da für diese Patientenkategorie keine klinischen Daten vorliegen (siehe «Pharmakokinetik», «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Patienten mit Niereninsuffizienz: Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche: Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in der Pädiatrie wurden nicht untersucht.

Ältere Patienten: Anhand der in einem grossen Kollektiv erhobenen pharmakokinetischen Daten ergibt sich keine spezielle Notwendigkeit für Dosisanpassungen bei älteren Patienten. Aber weil unerwünschte Wirkungen häufiger auftreten, sollten ältere Patienten, die mit Docetaxel Accord in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt werden, sorgfältig überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kontraindikationen

Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber Taxoiden (Docetaxel) oder Polysorbat 80.

Patienten mit einer Neutrophilenzahl von <1'500 Zellen/mm³.

Schwangerschaft und Stillzeit.

Schwere Leberinsuffizienz.

Werden andere Arzneimittel mit Docetaxel kombiniert, so sind die für diese Arzneimittel geltenden Kontraindikationen gleichermassen zu beachten.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Zur Prävention von Flüssigkeitsretention und Überempfindlichkeitsreaktionen wird eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid empfohlen, soweit dies nicht kontraindiziert ist (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Überempfindlichkeitsreaktionen: Wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen müssen die Patienten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Docetaxel streng überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können wenige Minuten nach Beginn einer Docetaxel-Infusion auftreten. Aus diesem Grund muss die medizinische Ausrüstung zur Behandlung von Blutdruckabfall und Bronchospasmen bereitliegen.

Überempfindlichkeitsreaktionen fielen gewöhnlich mild bis mittelschwer aus. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot und Arzneimittelfieber oder Schüttelfrost. Geringfügige Symptome wie Rötung oder lokalisierte Hautreaktionen rechtfertigen keinen Therapieabbruch.

Bei Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet, darunter ein generalisiertes Exanthem/Erythem, Hypotonie mit Abfällen des arteriellen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg, Bronchospasmus oder in sehr seltenen Fällen Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang. Derartige Reaktionen erfordern das sofortige Absetzen von Docetaxel und die Einleitung einer symptomatischen Behandlung.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen manifestierten sich bei 5,3% der mit Docetaxel behandelten Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, und bei 22,4% der Patienten, die keine Prämedikation erhalten hatten. Diese Reaktionen bildeten sich nach Abbruch der Infusion und einer geeigneten Therapie zurück. Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, sollten nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

Patienten, bei denen bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel aufgetreten ist, können eine potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktion auf Docetaxel entwickeln.

КОПІЯ ВІРНА



Flüssigkeitsretention: Bei Patienten, die mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² behandelt worden waren, betrug die mittlere kumulative Dosis bei Abbruch der Behandlung mehr als 1'000 mg/m² und die mittlere Rückbildungsdauer 18,4 Wochen (Spanne von 0-42 Wochen). Eine mittelschwere bis schwere Flüssigkeitsretention tritt bei Patienten mit Prämedikation (mittlere kumulative Dosis: 818,9 mg/m²) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (mittlere kumulative Dosis: 489,7 mg/m²) verzögert auf. Bei einigen Patienten wurde sie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet. Die Flüssigkeitsretention ging nicht mit akuten Episoden von Oligurie oder Hypotonie einher. Über ein Lungenödem aufgrund von Flüssigkeitsretention wurde nur selten berichtet. Patienten mit schwerer Flüssigkeitsretention wie Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites müssen streng überwacht werden.

Hämatotoxizität: Neutropenie ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Docetaxel. Das Blutbild sämtlicher mit Docetaxel behandelter Patienten muss streng überwacht werden. Patienten dürfen erst dann einen erneuten Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1'500 Zellen pro mm³ erholt hat. Angaben zur Dosisreduktion in anschliessenden Therapiezyklen und zu angemessenen symptomatischen Massnahmen finden sich unter «Dosierung/Anwendung».

Bei Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und/oder eine neutropenische Infektion seltener auf, wenn prophylaktisch G-CSF verabreicht wurde.

Bei der Gabe von Docetaxel in Kombination mit Krebstherapien, die bekanntermassen mit sekundären malignen Primärtumoren assoziiert sind, wurden sekundäre maligne Primärtumoren beobachtet. Sekundäre Primärtumoren wurden definiert als neuer Primärtumor bei einer Person, die in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatte. Sekundäre maligne Primärtumoren (insbesondere akute myeloische Leukämie oder AML, myelodysplastisches Syndrom, Non-Hodgkin-Lymphom und Nierenkrebs) können mehrere Monate oder Jahre nach der Behandlung mit Docetaxel auftreten. Die Patienten müssen auf sekundäre maligne Primärtumoren hin überwacht werden.

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 83 Monaten trat bei 3 von 744 mit TAC behandelten Patientinnen (0,4%) und bei 1 von 736 mit 5-FU/Doxorubicin/Cyclophosphamid behandelten Patientinnen (0,1%) eine AML auf.

Starke CYP3A4-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Docetaxel Accord und starken CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol sollte vermieden werden.

Ältere Patienten: Von den 221 Patienten, die im Rahmen der klinischen Magenkrebsstudie mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, waren 54 Patienten 65 Jahre alt oder älter, 2 davon über 75 Jahre alt. Die Anzahl der über 65-jährigen Studienteilnehmer reichte nicht aus, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten. Allerdings war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Folgende unerwünschte Wirkungen (aller Grade) traten bei +65-jährigen Patienten mindestens 10% häufiger auf als bei jüngeren: Lethargie, Stomatitis, Diarrhoe, febrile Neutropenie und neutropenische Infektion. Ältere mit TCF behandelte Patienten sollten streng überwacht werden.

Mit 5,5% bzw. 6,6% war der Anteil älterer Patienten bei AC+TH- bzw. TCH-Behandlungen zu niedrig, um Aussagen über altersbedingte (<65-jährig gegenüber ≥65-jährig) unerwünschte Wirkungen machen zu können.

Leberinsuffizienz: Bei mit 100 mg/m² Docetaxel behandelten Patienten, deren Transaminasenwerte (ALAT und/oder ASAT) das 1,5-fache des oberen Normwerts (ONW) und die alkalische Phosphatase das 2,5-fache des ONW überschreiten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen wie toxisitätsbedingter Tod einschliesslich Sepsis und gastrointestinaler Blutungen mit möglichem letalem Ausgang, febrile Neutropenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Stomatitis und Asthenie. Daher wird für solche Patienten eine Dosis von 75 mg/m² Docetaxel empfohlen. Bei Patienten, deren Serumbilirubin über dem ONW liegt und/oder deren Transaminasenwerte (ALAT und ASAT) mehr als das 3,5-fache des ONW und deren alkalische Phosphatase mehr als das 6-fache des ONW betragen, sollte eine Docetaxel-Monotherapie nur bei strengster Indikationsstellung erfolgen. Vor jedem Behandlungszyklus muss ein vollständiger Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Es liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Docetaxel kontraindiziert (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Kontraindikationen»).

Der Ethanolgehalt in der Durchstechflasche Docetaxel Accord sollte bei der Verabreichung an Patienten mit Leberinsuffizienz beachtet werden (siehe «Zusammensetzung»).

Nervensystem: Das Auftreten schwerer peripherer Neurotoxizität erfordert eine Dosisreduktion (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Leichte bis mittelschwere neurosensorische Symptome sind gekennzeichnet durch Parästhesie, Dysästhesie oder Schmerzen einschliesslich eines brennenden Gefühls. Neuromotorische Manifestationen äussern sich hauptsächlich durch Schwäche. Daten hinsichtlich der Rückbildung dieser Störungen liegen für 35,3% der Patienten vor, bei denen sich infolge der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² neurotoxische Manifestationen zeigten. Diese Reaktionen bildeten sich innerhalb von 3 Monaten spontan zurück. Nach der Verabreichung von Docetaxel wurden in seltenen Fällen Krämpfe oder vorübergehende Bewusstlosigkeit beobachtet. Diese Reaktionen treten manchmal während der Infusion auf.

Reaktionen des Gastrointestinaltrakts: Es werden Vorsichtsmassnahmen für neutropenische Patienten empfohlen, bei denen ein besonderes Risiko gastrointestinaler Komplikationen besteht. Es kann sich jederzeit eine Enterokolitis entwickeln und vom ersten Tag ihres Auftretens an zum Tode führen. Die Patienten sollten genau überwacht werden im Hinblick auf frühe Anzeichen einer schwereren gastrointestinalen Toxizität, wie frühzeitige abdominale Schmerzen und Empfindlichkeit, Fieber, Diarrhoe, mit oder ohne Neutropenie. Diese Symptome müssen beurteilt und schnell behandelt werden.

Kardiotoxizität: Herzinsuffizienz wurde bei Patienten beobachtet, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten, vor allem nach einer Chemotherapie mit einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin). Sie kann mittelschwer bis schwerwiegend sein und unter Umständen einen letalen Ausgang haben (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Ventrikuläre Arrhythmien einschliesslich Tachykardien (mitunter tödliche) wurden bei Patienten gemeldet, die mit Docetaxel in Kombination mit Therapien wie Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid behandelt wurden (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»).

Es wird eine grundlegende kardiale Beurteilung empfohlen.

Fordern Sie die Patienten auf, einen unregelmässigen und/oder beschleunigten Herzschlag, schwere Kurzatmigkeit, Schwindel und/oder Ohnmacht mitzuteilen.

Augenleiden: Bei Patienten, die mit Docetaxel und anderen Taxanen behandelt wurden, wurde von zystoiden Makulaödemen (ZMÖ) berichtet. Patienten, bei denen eine Veränderung der Sehkraft auftritt, sollten sich rasch einer umfassenden ophthalmologischen Untersuchung unterziehen. Im Falle einer ZMÖ-Diagnose sollte die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hilfsstoffe: Der Ethanolgehalt in Docetaxel Accord (siehe «Zusammensetzung») kann für Patienten, die am Alkoholismus leiden, schwerwiegende Folgen haben und sollte auch bei schwangeren und stillenden Frauen, Kindern und Patientengruppen mit erhöhtem Risiko, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epileptikern, beachtet werden.

Die möglichen Auswirkungen auf das Zentralnervensystem müssen beachtet werden.

Der Ethanolgehalt kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen.

Der Ethanolgehalt kann die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

КОПІЯ ВІРНА



Interaktionen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Docetaxel durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen modifiziert werden kann, die CYP3A induzieren/hemmen (z.B. Ketokonazol, Erythromycin) oder durch dieses Isoenzym metabolisiert werden (z.B. Cidospirin, das eine kompetitive Hemmung verursachen kann).

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Hemmern: Im Fall einer kombinierten Behandlung mit einem CYP3A4-Hemmer können die mit Docetaxel im Zusammenhang stehenden unerwünschten Wirkungen aufgrund des reduzierten Stoffwechsels verstärkt auftreten. Ist eine gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer (Ketokonazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) unumgänglich, muss eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen. Zudem ist eine Anpassung der Docetaxel Accord-Dosis bei der Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer empfohlen. In einer pharmakokinetischen Studie mit 7 Patienten führte die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol zu einer signifikanten Verringerung der Docetaxel-Clearance um 49%.

Capecitabin: Eine Phase-I-Studie belegte, dass sich Capecitabin und Docetaxel in ihrer Pharmakokinetik nicht beeinflussen. Es sind keine weiteren klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Docetaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt worden.

Die Plasmaproteinbindung von Docetaxel ist hoch (>95%). *In-vitro*-Wechselwirkungsstudien mit stark plasmaproteingebundenen Substanzen (z.B. Erythromycin, Diphenhydramin, Propranolol, Propafenon, Phenytoin, Salicylate, Sulfamethoxazol und Natriumvalproat) zeigten keinen Einfluss auf die Plasmaproteinbindung von Docetaxel. Dexamethason wirkte sich nicht stärker auf die Plasmaproteinbindung von Docetaxel aus, und Docetaxel beeinflusste die Plasmaproteinbindung von Digitoxin nicht.

Es gab keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Docetaxel und Cisplatin.

Daten aus der Literatur und die Ergebnisse einer spezifischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie liessen keinen Einfluss von Doxorubicin auf das pharmakokinetische Profil von Docetaxel erkennen.

Es wurde kein Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

Bei Patienten, die gleichzeitig als Hemmer oder Substrate von Zytochrom P450 bekannte Proteasehemmer (z.B. Ritonavir) erhalten, muss Docetaxel mit Vorsicht verabreicht werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Docetaxel ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Präklinische Studien zeigen, dass Docetaxel bei Ratten und Kaninchen embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fertilität herabsetzt. Es gibt keine Studien über die Anwendung von Docetaxel bei Schwangeren. Wie andere zytotoxisch wirkende Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fetus führen; daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, müssen eine Schwangerschaft unbedingt verhindern.

Während der Behandlung und mindestens während drei Monaten nach deren Beendigung müssen wirksame Verhütungsmassnahmen ergriffen werden. Sollte dennoch eine Schwangerschaft eintreten, ist der behandelnde Arzt umgehend zu informieren.

Docetaxel ist zwar eine lipophile Substanz, aber es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übertritt. Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen auf den Säugling darf während der Behandlung mit Docetaxel nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Angesichts seiner unerwünschten Wirkungen kann Docetaxel die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten daher vor den möglichen Folgen der unerwünschten Wirkungen der Docetaxel-Behandlung gewarnt werden. Ferner dürfen sie keine Fahrzeuge fahren oder Maschinen benutzen, wenn diese Wirkungen auftreten. Der Ethanolgehalt in der Durchstechflasche Docetaxel Accord kann die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Von den mit Docetaxel als Monotherapie behandelten Patienten erhielten 1'312 Patienten 100 mg/m² und 121 Patienten 75 mg/m² Docetaxel. In Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) erhielten 258 Patienten Doxorubicin, 406 Cisplatin, 92 Trastuzumab, 255 Capecitabin, 332 Prednison/Prednisolon, 744 Doxorubicin/Cyclophosphamid, und 395 Cisplatin/5-Fluorouracil. 850 Patienten (Kopf und Hals) erhielten Cisplatin/5-Fluorouracil.

Neutropenie ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Docetaxel. Sie ist reversibel, und diese Toxizität ist nicht kumulativ. Die tiefste Neutrophilenzahl wird im Mittel nach 7 Tagen erreicht, aber dieser Zeitraum kann nach intensiver zytostatischer Vorbehandlung auch kürzer ausfallen. Die mittlere Dauer einer schweren Neutropenie (<500 Zellen/mm³) beträgt 7 Tage. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen wird wie folgt angegeben: sehr häufig (≥10%), häufig (≥1,0%, <10%), gelegentlich (≥0,1%, <1,0%), selten (≥0,01%, <0,1%), sehr selten (<0,01%).

Infektionen und Infestationen

Sehr häufig: Infektionen (11-20%; G3/4: 5-6% einschliesslich Sepsis und Pneumonie; mit tödlichem Ausgang: 2%).

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Nasopharyngitis (15%).

In Kombination mit Capecitabin:

Häufig: Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen des Urogenitaltraktes, neutropenische Sepsis. <2%: Infektionen der unteren Atemwege, Pharyngitis, Otitis media, Sepsis, Bronchopneumonie.

Gutartige, bösartige und unspezifische Tumoren (einschl. Zysten und Polypen)

Einzelfälle: Sekundäre maligne Primärtumoren (siehe «Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen»).

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Gelegentlich: akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Monotherapie:

Sehr häufig: Neutropenie (81-97%; G3/4: 54-76%), Anämie (90-93%; G3/4: 3,2-11%), Neutropenie mit Fieber (8-12%), Thrombozytopenie (8-10%; G3/4: 0,2-2%).

Häufig: Blutungen.

Selten: Blutungen mit G3/4 Thrombozytopenie.

Sehr selten: disseminierte intravasale Gerinnung (DIG).

In Kombination mit Capecitabin, Cisplatin/5FU oder AC→TH:

Sehr häufig: Thrombozytopenie (26-38%; G3/4: 1,2-7,7%).

Häufig: Abnahme des Prothrombinwertes.

TCH:

Sehr häufig: Leukozytopenie (83%; G3/4: 48%), Thrombozytopenie (63,2%; G3/4: 5,4%).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen (3-26%; G3/4: 1,4-5%).

Selten: anaphylaktischer Schock.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock mit Todesfolge bei Patienten, die eine Prämedikation erhielten.

КОПІЯ ВІРНА

AC→TH oder TCH:

Häufig: Rhinitis.

In Kombination mit Capecitabin:

Häufig: Rückenschmerzen 7% (G>3/4: 1%).

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Rückenschmerzen 10% (alle Grade).

Einzelfälle: Überempfindlichkeitsreaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Anorexie (17-19%; G3/4: 2%).

Vereinzelte Fälle: Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie.

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Gewichtszunahme oder -verlust (6,6-15%; G3/4: 0,1-0,3%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Hyperglykämie (58%; G3/4: 6%).

Häufig: Dehydratation, Gewichtsverlust.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Sehr häufig: Anorexie (15-45%; G3/4: 0,6-10,4%).

Psychiatrische Erkrankungen

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Schlaflosigkeit (11%), Anorexie (AC→TH: 19%; G3/4: 0,5%; TCH: 21%; G3/4: 0,5%).

In Kombination mit Capecitabin:

Häufig: Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: neurosensorische Störungen (24-50%; G3: 1-4%), neuromotorische Störungen (4-14%; G3/4: bis 4%).

Häufig: Geschmacksstörung.

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Häufig: neurokortikale und neurozerebellare Störungen.

Gelegentlich: Synkope, Somnolenz.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (21%), Geschmacksstörung (14%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Geschmacksveränderungen (18%; G3/4: 1%).

Häufig: Schwindel, Benommenheit (ohne Schwindel), Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Polyneuropathie.

<2%: Geruchstäuschung, Sedierung, Ataxie, Migräne, Synkope, Neuralgie.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: sensorische Neuropathie (30-45%; G3/4: 0,6-1,9%), Geschmacksveränderungen (27-30%), Kopfschmerzen (15-16%; G3/4: 0,3-0,6%). Häufig: Schwindel, motorische Neuropathie.

Augenerkrankungen

Selten: Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis, Tränenkanal-Verschluss mit übermäßigem Tränen. Bei Patienten, die mit Docetaxel sowie mit anderen Taxanen behandelt wurden, wurde von zystoiden Makulaödem (ZMO) berichtet.

Sehr selten: reversible Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) während der Infusion in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen.

In Kombination mit Prednison/Prednisolon, Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Häufig: Tränenfluss, Konjunktivitis bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Tränenfluss (21%), Konjunktivitis (12%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Tränenfluss (12%).

Häufig: Konjunktivitis, Augenreizung.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Häufig: Konjunktivitis.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Tränenfluss (10-21%; G3/4: 0,3%).

Häufig: Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Ototoxizität, Hörstörungen, Hörverlust.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Häufig: verändertes Hörvermögen.

Herzkrankungen

Es wurde über Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuritis, Perikarditis, Aszites und Gewichtszunahme berichtet. Periphere Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten, können sich dann weiter ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Häufigkeit und Schwere der Flüssigkeitsretention hängen von der insgesamt verabreichten Docetaxeldosis und der Prämedikation ab (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen»). Insgesamt entwickelten 26 Patienten der TAC-Gruppe innerhalb des Studienzeitraums kongestive Herzkrankungen (CHF, Congestive Heart Failure), in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Aufgrund von CHF-Ereignissen verstarben 2 Patienten der TAC-Gruppe und 4 Patienten der FAC-Gruppe. In der TAC-Gruppe besteht während des ersten Jahres ein höheres Risiko, eine CHF zu entwickeln.

Sehr häufig: Ödeme (25-64%; schwer: 1-7%).

Häufig: Herzrhythmusstörungen/Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie.

Gelegentlich: Herzinsuffizienz.

Selten: Venöse Thromboembolien, Myokardinfarkt.

In Kombination mit Doxorubicin, Capecitabin, Prednison/Prednisolon, Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Herzinsuffizienz (14%; G3/4: 3%; mit letalem Ausgang: 0,5%) bei Doxorubicin; Vasodilatation (20%; G3/4: 0,9%) bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.

КОПІЯ ВІРНА



Häufig: Herzinsuffizienz bei Prednison/Prednisolon und Doxorubicin/Cyclophosphamid; Flush, Thrombophlebitis bei Capecitabin.
Gelegentlich: Phlebitis, Lymphödeme bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.
In Kombination mit Therapien wie Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid:
Häufigkeit unbekannt: ventrikuläre Arrhythmien, einschliesslich Tachykardien, manchmal mit tödlichem Verlauf.
In Kombination mit Trastuzumab:
Sehr häufig: Lymphödeme (11%).
Häufig: Symptomatische Herzinsuffizienz.
AC→TH oder TCH:
Häufig: Linksherzfunktionsstörungen, Palpitationen, Sinustachykardie, Hypotonie.
Auf 3 Jahre beträgt die kumulierte Inzidenz aller symptomatischen Herzereignisse 2,36% bzw. 1,16% im AC→TH- bzw. TCH-Arm (gegenüber 0,52% im Kontrollarm mit AC-T).
Auf 3 Jahre beträgt die kumulierte Inzidenz von CHF-Ereignissen 3. oder 4. Grades 1,9% bzw. 0,4% im AC→TH- bzw. TCH-Arm (gegenüber 0,3% im Kontrollarm mit AC-T).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Dyspnoe (16%; G3/4: 3%).
Selten: Akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, respiratorische Insuffizienz, Lungenfibrose, Pneumonie, Wiederaufflammen strahleninduzierter Reaktionen, manchmal mit letalem Ausgang. Strahlenpneumonitis bei Patienten, die parallel eine Bestrahlungstherapie erhalten.
In Kombination mit Trastuzumab:
Sehr häufig: Epistaxis (18%), pharyngolaryngeale Schmerzen (16%), Husten (13%), Rhinorrhö (12%).
In Kombination mit Capecitabin:
Sehr häufig: Halsentzündung (11%; G3/4: 2%).
Häufig: Husten, Epistaxis, Rhinorrhö, Brustschmerzen.
AC→TH oder TCH:
Häufig: Husten (3-6%, G3/4: 0,2%).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis (25-42%; G3/4: 2-5%), Diarrhoe (12-41%; G3/4: 2-4%), Übelkeit (30-41%; G3/4: 3-4%), Erbrechen (17-25%; G3/4: 1-3%).
Häufig: Verstopfung, Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen.
Selten: Ileus, Darmobstruktion, Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen (einschliesslich gastrointestinale Perforation und Enterokolitis), Enterokolitis (einschliesslich Kolitis, ischämische Kolitis und neutropenische Enterokolitis), manchmal mit tödlichem Verlauf.
In Kombination mit Doxorubicin, Cisplatin, Doxorubicin/Cyclophosphamid:
Sehr häufig: Erbrechen (43-53%; G3/4: 4-8%).
In Kombination mit Trastuzumab:
Sehr häufig: Verstopfung (27%), Dyspepsie (14%), Bauchschmerzen (12%).
In Kombination mit Capecitabin:
Sehr häufig: Stomatitis (67%; G3/4: 18%).
Häufig: Mundtrockenheit, Flatulenz, Mundschmerzen, Dysphagie.
<2%: Ileus, nekrotisierende Enterokolitis, Speiseröhrenulkus, hämorrhagische Diarrhoe, Hämorrhoiden.
In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:
Sehr häufig: Diarrhoe (75%; G3/4: 20%), Übelkeit (72%; G3/4: 15%), Erbrechen (61%; G3/4: 15%), Stomatitis (59%; G3/4: 21%).
Häufig: Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie.
AC→TH oder TCH:
Sehr häufig: Stomatitis/Pharyngitis (52-65%; G3/4: 1,4-3%), Erbrechen (39-55%; G3/4: 3,0-6,4%), Übelkeit (49-57%; G3/4: 4,6-5,3%), Diarrhoe (45-56%; G3/4: 4,9-5,1%); Verstopfung (22-27%; G3/4: 0,6-0,9%), Dyspepsie (19-20%; G3/4: 0,4-1,5%), Bauchschmerzen oder Krämpfe (12-13%; G3/4: 0,4-0,5%).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg des Bilirubins (G3/4), der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen (ASAT, ALAT).
Sehr selten: Hepatitis, manchmal mit letalem Ausgang, vor allem bei Patienten mit bestehenden Leberfunktionsstörungen.
In Kombination mit Capecitabin:
Sehr häufig: Erhöhung des Bilirubins (22%; G3/4: 8%), der ASAT (SGOT; 22%; G3/4: 2%), der ALAT (SGPT; 19%; G3/4: 1%) und der alkalischen Phosphatasen (26%).
<2%: Gelbsucht, Leberinsuffizienz, Leberkoma, Hepatotoxizität.
AC→TH oder TCH:
Sehr häufig: Erhöhung der ALAT (53-54%; G3/4: 1,8-2,4%), der ASAT (38-43%; G3/4: 0,8-1,0%) und der alkalischen Phosphatasen (19-20%; G3/4: 0,3%).

Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Sehr häufig: Alopezie (38-79%), lokalisiertes Erythem (lokalisierte Ausschläge an Händen, Füssen, darunter Hand-Fuss-Syndrom, aber auch an Armen, Gesicht und Thorax) und Juckreiz (2,7-57%; G3/4: 1-6%), Nagelveränderungen, einschliesslich Hypo- oder Hyperpigmentierung, Nagelablösung, Nagelschmerzen (10-28%; G3/4: 1-3%). 73% dieser Störungen waren leicht bis mittelschwer und innerhalb von 21 Tagen reversibel. Die Reaktionen erschienen im Allgemeinen ca. 1 Woche nach Beginn der Infusionsbehandlung mit Docetaxel.
Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, sklerodermieartige Hautreaktionen.
Nicht bekannt: Es wurden Fälle einer permanenten Alopezie berichtet.
In Kombination mit Prednison/Prednisolon:
Häufig: Exanthem, Desquamation.
In Kombination mit Trastuzumab:
Sehr häufig: Exanthem (24%).
In Kombination mit Capecitabin:
Sehr häufig: Hand-Fuss-Syndrom (63%; G3/4: 24%).
Häufig: Erythem, Hauttrockenheit, Pigmentierungsstörungen, Juckreiz, Gesichtssödem.
<2%: atopische Dermatitis, Gesichtsrötung, Cellulitis, Sonnenkeratose.
In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:
Häufig: Hauttrockenheit.
AC→TH oder TCH:
Sehr häufig: Nagelveränderungen (23-40%), Desquamation, Exanthem (23-26%; G3/4: 0,4-1,3%), Gesichtsrötung (18-22%).
Häufig: Hauttrockenheit.

КОПІЯ ВІРНА

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems sowie des Bindegewebes
 Sehr häufig: Myalgie (6-20%; G3/4: bis 1%).
 Häufig: Arthralgie.
 In Kombination mit Trastuzumab:
 Sehr häufig: Arthralgie (27%).
 AC→TH oder TCH:
 Sehr häufig: Myalgie (33-51%; G3/4: 1,4-4,9%), Arthralgie (22-40%; G3/4: 1,0-3,0%).

Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Hamwege
 <2%: Niereninsuffizienz.
 In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:
 Sehr häufig: Hämretention (15%).
 AC→TH oder TCH:
 Sehr häufig: Flüssigkeitsretention (51-52%; G3/4: 1,4-1,5%).
 Häufig: Erhöhung des Kreatininspiegels.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust
 In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:
 Sehr häufig: Amenorrhö (58%).
 AC→TH oder TCH:
 Sehr häufig: unregelmäßige Menstruation (29%; G3/4: 19,9%), Flüssigkeitsretention (32%; G3/4: 21,4%).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit (49-62%; G3/4: 11-12%), Schmerzen (11-17%; G3/4: 1-3%).
 Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hyperpigmentierung, Entzündung, Hautrötung oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder eine Extravasation und eine Venenschwellung; Brustschmerzen ohne kardiale oder respiratorische Beteiligung.
 Selten: Wiederauflammen strahleninduzierter Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen).
 Häufigkeit unbekannt: Recall-Reaktion an der Injektionsstelle.
 In Kombination mit Doxorubicin, Cisplatin, Capecitabin, Doxorubicin/Cyclophosphamid, Cisplatin und 5-Fluorouracil:
 Sehr häufig: Fieber (17-43%; G3/4: ≤1%), Gewichtszunahme (12,5%).
 Häufig: Gewichtsverlust.
 In Kombination mit Trastuzumab:
 Sehr häufig: Fieber (29%), grippeähnliches Syndrom (12%), Brustschmerzen (11%), Schüttelfrost (11%).
 Häufig: Lethargie.
 In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:
 Sehr häufig: Lethargie (56%, G3/4: 19%).
 AC→TH oder TCH:
 Sehr häufig: Müdigkeit (80-81%; G3/4: 6,6-6,9%), Fieber (7-11%; G3/4: 0,3-0,4%).
 Häufig: Knochenschmerzen (6,3-9,7%; G3/4: 0,1-0,4%), Schmerzen (5,4-8,1%; G3/4: 0,4%), Epistaxis (G3/4: 0,6%), Reaktion an der Injektionsstelle (4,7-5,8%; G3/4: 0,1-0,2%), Mundtrockenheit (2,7-4%), Zittern/Schüttelfrost (5,1-5,9%).

Sonstige persistierende Reaktionen:
 Im Folgenden werden die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Studie TAX316 (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») beschrieben, die zu Anfang der Therapie eintraten und in der Nachbeobachtungszeit bei TAC-Patienten persistierten (mittlere Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren). Die meisten dieser persistierenden Ereignisse verschwanden in der Nachbeobachtungszeit.

Persistierende Reaktionen bei Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten. (TAX316)
 Docetaxel 75 mg/m² + Doxorubicin 50 mg/m² + Cyclophosphamid 500 mg/m².
 n = 744

Art des Ereignisses	Persistierend vom Behandlungs- bis zum Nachbeobachtungszeitraum: n (%)	Am Ende der Nachbeobachtungszeit vorhanden: n (%)
Alopezie	687 (92,3)	29 (3,9)
Asthenie	236 (31,7)	29 (3,9)
Amenorrhö	202 (27,2)	121 (16,3)
Lymphödem	11 (1,5)	6 (0,8)
Peripheres Ödem	119 (16,0)	19 (2,6)
Periphere sensorische Neuropathie	84 (11,3)	10 (1,3)

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen:

Gutartige, bösartige und unspezifische Tumoren (einschl. Zysten und Polypen)

Bei der Gabe von Docetaxel in Kombination mit anderen Krebstherapien, die bekanntermaßen mit sekundären Primärtumoren assoziiert sind, wurden sekundäre maligne Primärtumoren (Einzelfälle) beobachtet, darunter ein Non-Hodgkin-Lymphom und ein Nierentumor.

Nach 10-jähriger Nachbeobachtungszeit in der Studie TAX316 trat bei 3 von 744 (0,4%) Patienten, die Docetaxel mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) erhielten, sowie bei 1 von 736 (0,1%) Patienten, die Fluorouracil mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, eine akute myeloische Leukämie (AML) auf. Ein TAC-Patient erlag der AML während der Nachbeobachtungszeit (mittlere Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren). Ein myelodysplastisches Syndrom trat in 2 Fällen von 744 (0,3%) bei Patienten auf, die Docetaxel mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, sowie bei 1 von 736 Patienten (0,1%), die Fluorouracil mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten.

КОПІЯ ВІРНА

Erkrankungen des Immunsystems

Potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Docetaxel wurden bei Patienten gemeldet, bei denen es zuvor zu einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel gekommen war.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Es wurden Fälle eines Elektrolyt-Ungleichgewichts gemeldet. Ferner wurden Fälle von Hyponatriämie gemeldet, die hauptsächlich zusammen mit Dehydratation, Erbrechen oder Lungenentzündung auftraten. Es wurden Fälle von Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie beobachtet, die im Allgemeinen mit gastrointestinalen Erkrankungen und insbesondere Diarrhoe einhergingen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es wurden seltene Fälle von Enterokolitis, einschliesslich Kolitis, ischämische Kolitis und neutropenische Enterokolitis, mit potenziell tödlichem Ausgang (unbekannte Häufigkeit) gemeldet. Zudem wurden seltene Fälle von Dehydratation nach gastrointestinalen Ereignissen wie Enterokolitis und Darmperforationen gemeldet. Auch seltene Fälle von Ileus und Darmobstruktion wurden gemeldet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Die Recall-Reaktion an der Injektionsstelle («injection site recall reaction») ist ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an einer früheren Extravasationsstelle nach der Anwendung von Docetaxel an einer anderen Stelle. Diese Reaktion wurde an einer früheren Extravasationsstelle beobachtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurde über wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot zu Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung müssen Patienten in eine spezialisierte Abteilung verlegt und ihre Vitalfunktionen streng überwacht werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen bei Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis. Nach einer Überdosierung müssen Patienten so schnell wie möglich G-CSF in therapeutischer Dosierung erhalten. Nötigenfalls weitere geeignete Massnahmen ergreifen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L01CD02

Der Wirkstoff von Docetaxel Accord, Docetaxel, gehört zur Substanzklasse der Taxoide. Docetaxel ist ein Antineoplastikum, das die Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli fördert. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, das für die lebenswichtigen Zellfunktionen der Mitose und der Interphase entscheidend ist.

In vitro hat sich Docetaxel bei klonogenen Tests gegenüber mehreren tierischen und menschlichen Tumorzelllinien sowie gegenüber frisch biopsierten menschlichen Tumorzellen als zytotoxisch erwiesen.

Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Ferner zeigte Docetaxel eine Wirkung auf bestimmte, aber nicht alle Zelllinien, die durch das Multi-Drug-Resistance-Gen kodiert werden.

In vivo wirkt Docetaxel unabhängig von den Verabreichungsmodalitäten. In Versuchen zeigte sich ein breites Spektrum antitumoraler Aktivität gegenüber fortgeschrittenen transplantierten Tumoren von der Maus oder vom Menschen.

Klinische Daten bei der Behandlung von Brustkrebs

Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid (adjuvante Therapie)

In einer offenen Phase-III-Studie wurden 1'491 Frauen mit nodal positivem operablem Brustkrebs entweder mit 75 mg/m² Docetaxel, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid (TAC) oder mit 500 mg/m² 5-Fluorouracil, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid (FAC) behandelt. Die Behandlung wurde innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen und bestand aus 6 Zyklen TAC oder FAC, gefolgt von geplant 5 Jahren Tamoxifen. Einer Lumentomie (15,9%) oder Quadrantenresektion (24,9%) unterzogene Patientinnen erhielten nach der Chemotherapie eine Bestrahlung. Auch nach Mastektomie wurde bei der Hälfte der Patientinnen eine Strahlentherapie durchgeführt. 5 Jahre nach Randomisierung zeigte sich in der TAC-Gruppe (n=745) bei 23,1% und in der FAC-Gruppe (n=746) bei 30,4% der Frauen ein Rezidiv oder ein Zweitumor (11,5% der Rezidivrate, davon n=7 vs. 8 mit Tumor in der anderen Brust). Mehrheitlich handelte es sich um Fernmetastasen, Risikoverhältnis 0,72 (95%-KI 0,59, 0,88), p=0,001. Bei Aufschlüsselung nach Subgruppen betrug das Risikoverhältnis bei 1-3 befallenen Lymphknoten 0,61 (0,46, 0,82) und bei 24 befallenen Lymphknoten 0,83 (0,66, 1,08). Frauen in der Prämenopause zeigten bessere Ergebnisse als Frauen in der Postmenopause. Ebenfalls im Vorteil befindeten sich Patientinnen, die einen Leistungsindex von 100% (Karnofsky) aufwiesen und eine adjuvante Bestrahlung erhalten hatten. Es wurden zwei Zwischenauswertungen und eine Abschlussanalyse erstellt. Die Abschlussanalyse erfolgte, nachdem alle Patienten ihre 10-Jahres-Nachuntersuchung durchlaufen hatten (ausgenommen DFS-Ereignisse oder Patienten, zu denen der Kontakt bereits vorher abgebrochen war). Primäres Kriterium für die Wirksamkeit war das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäres Kriterium für die Wirksamkeit das Gesamtüberleben (OS). Die Abschlussanalyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 96 Monaten durchgeführt. Es wurde nachgewiesen, dass das krankheitsfreie Überleben in der TAC-Gruppe im Vergleich zur FAC-Gruppe signifikant länger war. Die Inzidenz von Rückfällen innerhalb von 10 Jahren war im TAC-Arm im Vergleich zum FAC-Arm geringer (39% vs. 45%), was einer absoluten Risikominderung um 6% (p=0,0043) entspricht. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren war im TAC-Arm im Vergleich zum FAC-Arm ebenfalls signifikant länger (76% vs. 68%), was einer Reduktion des absoluten Sterberisikos um 7% (p=0,002) entspricht.

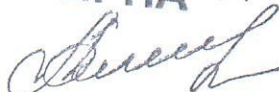
Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab nach einer Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC→TH) oder Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Carboplatin (TCH) (adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren)

Untersucht wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab bei der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren (lymphknotenpositiv und negativ für Lymphknoten mit hohem Risiko). Insgesamt wurden 3'222 Patientinnen randomisiert und 3'174 mit AC→TH im Vergleich zu AC→TH oder TCH behandelt.

• AC→TH: 60 mg/m² Doxorubicin i.v. in Kombination mit 800 mg/m² Cyclophosphamid i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen. 3 Wochen nach dem letzten AC-Zyklus werden am 1. Tag des 5. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab verabreicht (als 90-minütige i.v. Infusion), gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) wöchentlich ab dem 8. Tag des 5. Zyklus und 100 mg/m² Docetaxel (als 1-stündige i.v. Infusion) am 2. Tag des 5. Zyklus und dann bei allen verbleibenden Zyklen alle 3 Wochen am 1. Zyklustag (insgesamt 4 Zyklen mit Docetaxel).

Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und während 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung wird alle 3 Wochen 6 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) verabreicht.

• TCH: am 1. Tag des 1. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab als Ladedosis in einer 90-minütigen i.v. Infusion, gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab in einer 30-minütigen i.v. Infusion, einmal pro Woche ab dem 8. Tag bis 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie

КОПІЯ ВІРНА


72
Zyklus.

Am 2. Tag des 1. Zyklus und anschliessend jeweils am 1. Zyklustag werden 75 mg/m² Docetaxel in einer 1-stündigen i.v. Infusion verabreicht, gefolgt von Carboplatin (AUC 6 mg/ml/Min) in einer 30- bis 60-minütigen i.v. Infusion. Insgesamt finden 6 Zyklen mit Docetaxel und Carboplatin statt. Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und anschliessend für 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung werden alle 3 Wochen 8 mg/kg Trastuzumab in einer 30-minütigen i.v. Infusion gegeben.

- AC-T (Kontrollarm): 60 mg/m² Doxorubicin i.v. in Kombination mit 600 mg/m² Cyclophosphamid i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen, gefolgt von 100 mg/m² Docetaxel als 1-stündige i.v. Infusion alle 3 Wochen während 4 Zyklen.

Die Ergebnisse der nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 38 Monaten erstellten zweiten Zwischenauswertung zeigen, dass das AC→TH- bzw. das TCH-Schema als adjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem, operablem Brustkrebs, im Vergleich mit dem Kontrollarm (AC-T) sowohl das krankheitsfreie Überleben (DFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) statistisch verlängert; DFS: HR 0,61 (0,49-0,77) $p < 0,001$ bzw. 0,67 (0,54-0,83) $p = 0,0003$; OS: HR 0,58 (0,40-0,83) $p = 0,0024$ bzw. 0,66 (0,47-0,93) $p = 0,0182$. Der bei der Gesamtpopulation beobachtete Nutzen ist unabhängig vom Lymphknotenstatus und bleibt in den Untergruppen bestehen.

Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin

In einer grossen randomisierten Phase-III-Studie, in die 429 Patientinnen mit vorher unbehandeltem metastasiertem Brustkrebs aufgenommen worden waren, wurde die Kombination 50 mg/m² Doxorubicin plus 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen mit der Kombination 60 mg/m² Doxorubicin plus 600 mg/m² Cyclophosphamid alle 3 Wochen verglichen.

- Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Docetaxel-Arm (37,3 Wochen) signifikant länger als im Kontrollarm (31,9 Wochen), $p = 0,0138$.
- Die Gesamtansprechrate lag im Docetaxel-Arm (59,3%) signifikant höher als im Kontrollarm (46,5%), $p = 0,009$.
- Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten war im Docetaxel-Arm (25,6 Wochen) signifikant länger als im Kontrollarm (23,7 Wochen), $p = 0,0479$.

Docetaxel als Monotherapie

Zwei randomisierte Phase-III-Studien mit Docetaxel umfassten 326 Brustkrebspatientinnen, bei denen die Therapie mit Alkylanzien versagt hatte, und 392 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthrazyklin versagt hatte. Patientinnen, bei denen Alkylanzien versagt hatten, erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m² alle 3 Wochen) oder Doxorubicin (75 mg/m² alle 3 Wochen). Während die Gesamtüberlebenszeit (15 vs. 14 Monate, $p = 0,38$) und die Überlebenszeit ohne Fortschreiten (27 vs. 23 Wochen, $p = 0,54$) vergleichbar waren, erhöhte Docetaxel die Ansprechrate (52% vs. 37%, $p = 0,01$) und verkürzte die Zeit bis zum Ansprechen (12 vs. 23 Wochen, $p = 0,007$). Patientinnen, bei denen ein Anthrazyklin versagt hatte, erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m² alle 3 Wochen) oder eine Kombination von Mitomycin und Vinblastin (12 mg/m² alle 6 Wochen und 8 mg/m² alle 3 Wochen). Docetaxel erhöhte die Ansprechrate (33% vs. 12%, $p < 0,0001$) und verlängerte die Überlebenszeit ohne Fortschreiten (19 vs. 11 Wochen, $p = 0,0004$) sowie die Gesamtüberlebenszeit (11 vs. 9 Monate; $p = 0,01$). Das Sicherheitsprofil von Docetaxel entsprach während dieser Phase-III-Studien dem Sicherheitsprofil, das in Phase-II-Studien beobachtet wurde (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab

Siehe Fachinformation von Trastuzumab.

Docetaxel in Kombination mit Capecitabin

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Multicenterstudie wurde Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis geprüft. Nach der Randomisierung wurden in dieser Studie 255 Patientinnen mit 75 mg/m² Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen sowie mit 1'250 mg/m² Capecitabin zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause behandelt. 256 Patientinnen mit Docetaxel allein (100 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) behandelt (7-8 Zyklen).

- Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten (primärer Endpunkt) betrug 186 Tage bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin vs. 128 Tage bei Docetaxel als Monotherapie ($p < 0,0001$).
- Das mittlere Überleben betrug 418 Tage bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin vs. 338 Tage bei Docetaxel als Monotherapie.
- Die Gesamtansprechrate in der randomisierten Population (Auswertung durch Prüfarzt) lag bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin mit 41,6% höher als bei Docetaxel allein (29,7%). Dies wurde von einem unabhängigen Review Komitee bestätigt (32,2% versus 23,1%; $p = 0,025$).

Klinische Daten bei der Behandlung von nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Docetaxel in Kombination mit platinhaltigen Agenzien

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden 1'218 Patienten mit nicht resezierbarem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, entweder in den Tax/Cis-Arm (75 mg/m² Docetaxel als einstündige i.v. Infusion gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30-60 Min. alle 3 Wochen), den Tax/Carbo-Arm (75 mg/m² Docetaxel als einstündige i.v. Infusion in Kombination mit Carboplatin (AUC 6 mg/ml × Min.) über 30-60 Min. alle 3 Wochen) oder den Vin/Cis-Kontrollarm (25 mg/m² Vinorelbin über 6-10 Min. am 1., 8., 15. und 22. Tag eines 4-wöchentlichen Zyklus gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin am 1. Tag) aufgenommen.

Die Überlebensdauer als der Hauptwirksamkeitsendpunkt war bei Tax/Cis länger als bei Vin/Cis (11,3 vs. 10,1 Monate, $p = 0,044$). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 46% vs. 41% und die 2-Jahres-Überlebensrate 21% vs. 14%. Die Ansprechrate lag im Tax/Cis-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (31,6% vs. 24,5%, $p = 0,029$). Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (22 vs. 23 Wochen, $p = 0,617$). Die globale Lebensqualität ($p = 0,064$) hat sich im Tax/Cis-Arm gegenüber dem Kontrollarm gebessert. Die Patienten benötigten zwar in beiden Armen die gleiche Menge Analgetika, erreichten aber im Tax/Cis-Arm eine bessere Schmerzkontrolle ($p = 0,033$), verloren weniger Gewicht ($p < 0,001$) und zeigten einen besseren Karnofsky-Leistungsindex ($p = 0,028$). Der Tax/Carbo-Arm war dem Tax/Cis-Arm in der Wirksamkeit unterlegen.

Docetaxel als Monotherapie

Eine offene Studie an 373 Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, bei denen eine andere Chemotherapie versagt hatte, verglich 75 mg/m² Docetaxel, 100 mg/m² Docetaxel und Vinorelbin (bzw. Ifosfamid bei mit Vinorelbin vorbehandelten Patienten). In Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte Überleben (5,5 vs. 5,7 vs. 5,6 Monate) und Ansprechrate (10,5% vs. 6,5% vs. 0,8%) zeigte sich nur bei der Ansprechrate ein signifikanter Unterschied zum Komparator. Ebenfalls fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Einjahresüberleben, bei der Ansprehdauer und bei der Zeit bis zum Fortschreiten (ITT-Analyse). Allerdings ergab sich im Einjahresüberleben nach Zensierung jener Patienten, die auf eine andere Therapie gewechselt waren, mit 32% vs. 10% ein

КОПІЯ ВІРНА

73
signifikanter Unterschied zum Komparator. Im Gesamtüberleben der so zensierten Patienten zeichnete sich mit 6,5 vs. 5,4 Monaten eine Tendenz zu einem besseren Überleben ab. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Docetaxel-Dosen 100 mg/m² und 75 mg/m², aber eine deutlich höhere Rate an schweren unerwünschten Wirkungen bei der Dosis von 100 mg/m², die sogar häufiger zu vorzeitigen Studienabbrüchen Anlass gab. Bei dieser Dosis wurde sehr viel häufiger G-CSF eingesetzt.

Klinische Daten zur Behandlung von Prostatakarzinomen

In einer Phase-III-Studie wurden 1'006 Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom randomisiert; sie erhielten entweder 75 mg/m² Docetaxel (i.v. alle 3 Wochen für 10 Zyklen), 30 mg/m² Docetaxel (i.v. wöchentlich während der ersten 5 Wochen von 5 Zyklen à 6 Wochen) oder 12 mg/m² Mitoxantron (i.v. alle 3 Wochen für 10 Zyklen). Alle 3 Gruppen wurden zugleich kontinuierlich mit 5 mg Prednison/Prednisolon p.o. zweimal täglich behandelt. Patienten, die mit Docetaxel alle 3 Wochen behandelt wurden, zeigten eine signifikant längere Überlebensdauer als diejenigen, die mit Mitoxantron behandelt wurden (18,9 vs. 16,5 Monate, $p=0,009$). Die wöchentliche Behandlung mit Docetaxel ergab keinen signifikanten Überlebensvorteil (17,4 vs. 16,5 Monate, $p=0,362$).

Klinische Daten zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens

Es wurde eine offene, randomisierte Multicenterstudie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens einschliesslich der gastroösophagealen Übergangszone bei Patienten zu beurteilen, die keine vorhergehende Chemotherapie gegen ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und sich einer Magenresektion unterzogen hatten oder nicht. Insgesamt wurden 445 Patienten mit KPS ≥ 70 (KPS: Karnofsky-Leistungsindex) entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/m² am 1. Tag) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/m² pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (1'000 mg/m² pro Tag über 5 Tage) behandelt. Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 3 Wochen beim TCF-Arm und 4 Wochen beim CF-Arm. Die mittlere Anzahl an Zyklen, die pro Patient verabreicht wurde, lag bei 6 (mit einer Streubreite von 1 bis 16) beim TCF-Arm im Vergleich zu 4 (mit einer Streubreite von 1 bis 12) beim CF-Arm. Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Fortschreiten (time to progression (TTP)). Die Dauer bis zum Fortschreiten war im TCF-Arm 3,7 bis 5,6 Monate länger, Risikoverhältnis 1,47 (95%-KI 1,19, 1,83; $p<0,001$). Auch das Gesamtüberleben dauerte im TCF-Arm mit 8,6 bis 9,2 Monaten signifikant länger, Risikoverhältnis 1,29 (95%-KI 1,04, 1,60; $p=0,02$). Die Gesamtansprechrate betrug 36,7% im TCF-Arm gegenüber 25,4% im CF-Arm ($p=0,01$).

Klinische Daten zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich Induktionschemotherapie gefolgt von Radiotherapie

In einer Phase-III-Studie (Tax 323) wurden 358 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich und einem funktionellen Status (WHO-Skala) von 0 oder 1 in einen von zwei Behandlungssarmen randomisiert. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) am 1. Tag, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (P) am 1. Tag, gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich als Dauerinfusion während 5 Tagen. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m² Cisplatin (P) am 1. Tag, gefolgt von 1'000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich während 5 Tagen (CF). Dieses Schema wurde in 4 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht. Anschliessend an die Chemotherapie wurden im Abstand von mindestens 4 und höchstens 7 Wochen progressionsfreie Patienten während 7 Wochen mit Radiotherapie (RT) behandelt (PF/RT). Empfohlen wurden insgesamt 70 Gy für die beschleunigte und 74 Gy für die hyperfraktionierte Radiotherapie. Eine chirurgische Resektion im Anschluss an die Chemotherapie war zulässig, sowohl vor als auch nach der Radiotherapie. Die Patienten im TPF-Arm erhielten prophylaktisch Antibiotika, und zwar 500 mg Ciprofloxacin 2-mal täglich oral während 10 Tagen, jeweils ab dem 5. Zyklustag oder entsprechend. Der primäre Endpunkt, das Progressionsfreie Überleben (PFS), war beim TCF-Arm im Vergleich zum CF-Arm verlängert, $p=0,0042$ (mittleres PFS: 11,4 Monate versus 8,3 Monate), bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 33,7 Monaten. Das mittlere Gesamtüberleben war ebenfalls im TCF-Arm signifikant länger als im CF-Arm (mittleres Gesamtüberleben: 18,6 versus 14,5 Monate) mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 28%; $p=0,0128$. Die Ansprechrate auf die Chemotherapie war im TCF-Arm 67,8% im Vergleich zu 53,6% im CF-Arm ($p=0,006$).

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie

In der Tax324-Studie wurden 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich und einem funktionellen Status (WHO-Skala) von 0 oder 1 in einen von zwei Behandlungssarmen randomisiert. Die Studienpopulation schloss Patienten mit technisch nicht resektablem Tumor, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für chirurgische Heilung und Patienten mit geplanter Organerhaltung mit ein. Als primäres Evaluationskriterium galt das Gesamtüberleben. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) als i.v. Infusion am 1. Tag, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige i.v. Infusion, gefolgt von 1'000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich als Dauerinfusion vom 1. bis 4. Tag. Das Schema wurde in 3 Zyklen alle 3 Wochen wiederholt. Nach Ablauf von mindestens 3 und höchstens 8 Wochen erhielten alle progressionsfreien Patienten 7 Wochen lang eine Radiotherapie von 70 Gy. Während der Radiotherapie wurde wöchentlich Carboplatin (AUC 1,5) als 1-stündige i.v. Infusion verabreicht, insgesamt maximal 7 Dosen. Sämtliche Patienten im Docetaxel-Arm erhielten prophylaktisch Antibiotika. Das Gesamtüberleben als primäres Evaluationskriterium war im Docetaxel-Arm signifikant länger als im PF-Arm (70,8 Monate gegenüber 30,1 Monaten, $p=0,006$, RR = 0,70, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) = 0,54-0,90) bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 41,9 Monaten. Das progressionsfreie Überleben als sekundäres Evaluationskriterium ergab eine 28%ige Verminderung des Progressions- bzw. Sterberisikos sowie eine Verlängerung des mittleren progressionsfreien Überlebens um 22 Monate (35,5 Monate im TPF-Arm gegenüber 13,1 Monaten im PF-Arm). Mit RR = 0,71; 95%-KI 0,56-0,90; $p=0,004$ wurde die statistische Signifikanz erreicht.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde in Phase-I-Studien bei Krebspatienten nach Gabe von 20-115 mg/m² ermittelt. Der Verlauf der Plasmaspiegel ist dosisunabhängig und entspricht einem 3-Kompartiment-Modell.

Distribution:

Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion beträgt der C_{max}-Wert 3,7 µg/ml und die Fläche unter der Kurve (AUC) 4,6 h × µg/ml. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und hat eine lange intrazelluläre Verweildauer. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 113 l. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus/Elimination:

Docetaxel wird vor allem durch Oxidation der Tertiärbutylester-Gruppe metabolisiert. Innerhalb von 7 Tagen nach einer Infusion werden 6% einer Dosis im Urin und 75% in den Faeces ausgeschieden. 80% der in den Faeces gefundenen Radioaktivität treten in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur in sehr geringer Menge (ca. 8%) als unveränderte Substanz auf. Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Isoenzyme der Zytochrom P450-3A Unterfamilie am Metabolismus von Docetaxel beteiligt sind. Die Halbwertszeiten betragen: t_{1/2α} = 4 Min., t_{1/2β} = 36 Min. und t_{1/2γ} = 11,1 h. Die mittlere Gesamtkörperclearance für eine Dosis von 100 mg/m² beträgt 21 l/h/m² (mit interindividuellen Schwankungen von ca. 50%).

КОПІЯ ВІРНА

Kinetik spezieller Patientengruppen:

Alter und Geschlecht: Die Pharmakokinetik von Docetaxel ist unabhängig von Alter und Geschlecht.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten (n = 23) mit erhöhten Leberwerten (ALAT, ASAT $\geq 1,5$ -mal höher als der obere Normwert; alkalische Phosphatase $\geq 2,5$ -mal höher als der obere Normwert), ist die Clearance durchschnittlich um 27% erniedrigt (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Niereninsuffizienz: Es liegen keine Erfahrungen vor.

Sonstige: Bei Patienten mit leichter oder moderater Flüssigkeitsretention ist die Clearance von Docetaxel unverändert. Für Patienten mit starken Flüssigkeitseinlagerungen liegen keine Daten vor.

Präklinische Daten

Das karzinogene Potential von Docetaxel wurde nicht untersucht.

Docetaxel wirkt *in vitro* beim Mikronukleustest und beim Test auf Chromosomenveränderungen an CHO-K₁-Zellen und *in vivo* beim Mikronukleustest bei der Maus mutagen. Es erzeugt jedoch keine Mutagenität beim Ames-Test oder beim CHO/HGPRT-Genmutationsassay. Diese Ergebnisse stimmen mit der pharmakologischen Aktivität von Docetaxel überein.

Bei Untersuchungen an Nagetieren wurden Anomalien an den Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

Sonstige Hinweise

1 Durchstechflasche mit 20 mg/1 ml enthält 395 mg wasserfreien Ethanol.

1 Durchstechflasche mit 80 mg/4 ml enthält 1,58 g wasserfreien Ethanol.

1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml enthält 3,16 g wasserfreien Ethanol.

Inkompatibilitäten

Bislang sind keine bekannt. Trotzdem soll Docetaxel Accord nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Docetaxel Accord darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Docetaxel Accord bei Raumtemperatur (15-25 °C) und vor Licht geschützt lagern.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Einmal geöffnet muss die Basislösung sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden.

Hinweise für die Handhabung

Handhabung von Zytostatika:

Für Docetaxel Accord gelten sowohl bei der Zubereitung der Infusionslösung als auch bei der Entsorgung toxischer Abfälle die Empfehlungen betreffend der Anwendung von Zytostatika.

Zubereitung der Infusionslösung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Zur Zubereitung der für einen Patienten richtigen Dosis können mehrere Durchstechflaschen mit Docetaxel Accord Infusionskonzentrat erforderlich sein.

Mit einer 21-Gauge-Nadel (21G), die benötigte Menge Docetaxel Accord Infusionskonzentrat 20 mg/ml mit einer graduierten Spritze aseptisch entnehmen. Den restlichen Flascheninhalt entsorgen, nicht aufbewahren.

Das benötigte Volumen Infusionskonzentrat in einen 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC-freiem Kunststoff (PE/PP) oder eine 250-ml-Infusionsflasche aus Polyethylen mit entweder 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung einmalig injizieren.

Sollte eine Docetaxeldosis von über 190 mg erforderlich sein, ist das Grundinfusionsvolumen so weit zu erhöhen, dass eine Konzentration von 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschritten wird.

Den Beutel- bzw. Flascheninhalt durch Hin-und-her-Kippen von Hand mischen.

Nach der Zubereitung des Infusionsbeutels wie oben empfohlen, ist die Lösung für 6 Stunden stabil (wenn unter 25 °C gelagert). Sie sollte innerhalb von 6 Stunden einschliesslich der Zeit der Verabreichung der i.v.-Infusion und unter normalen Lichtverhältnissen verwendet werden.

Die physikalisch-chemische Stabilität der Infusionslösung, hergestellt wie oben empfohlen, wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C in Infusionsbeuteln, die kein PVC enthalten (PE/PP), nachgewiesen.

Die Docetaxel Infusionslösung ist übersättigt, deshalb kann sie im Laufe der Zeit kristallisieren.

Wie jedes zur parenteralen Verabreichung bestimmte Produkt muss Docetaxel Accord Infusionslösung vor Verwendung optisch überprüft und im Falle von Niederschlag verworfen werden.

Zulassungsnummer
66815 (Swissmedic).

Packungen

Durchstechflasche zu 20 mg/1 ml: 1 (A)

Durchstechflasche zu 80 mg/4 ml: 1 (A)

Durchstechflasche zu 160 mg/8 ml: 1 (A)

Zulassungsinhaber

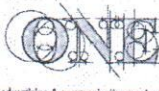
Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

Stand der Information

Mai 2019.

КОПІЯ ВІРНА



 advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Docetaxel (PIL)	
	Market	Switzerland	
	Language	German/French	
	Size	990 x 450 mm (Final Fold size - 40 x 65 mm)	
	Min. Font Size	7 pt.	
	Version No.	4 (Page 2 of 2)	
Date	11.09.19 (Docetaxel (ACC-CH) PIL)		
Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Michael Locher Digitally signed by Michael Locher DN: cn=Michael Locher, o=Accord, ou=Healthcare, email=Michael.Locher@accord.ch, c=CH, Date: 2019.09.23 11:56:30 +0200		Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord, ou=Healthcare Limited, ou=Healthcare, email=bhavesh.kakadiya@accord.ch, c=CH, Date: 2019.09.30 15:55:00 +0100	Gaurav Digitally signed by Gaurav DN: cn=Gaurav, o=Intas, ou=Accord, email=gaurav@intaspharma.com, c=IN, Date: 2019.10.01 17:38:57 +0530

French

accord

Docetaxel Accord®

Composition
Principe actif: docetaxelum ut docetaxelum trihydricum.
Excipients: polysorbatum 80; ethanolum anhydricum, acidum citricum anhydricum.
 1 flacon de 20 mg/1 ml contient 395 mg d'éthanol anhydre.
 1 flacon de 80 mg/4 ml contient 1,58 g d'éthanol anhydre.
 1 flacon de 160 mg/8 ml contient 3,16 g d'éthanol anhydre.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité
 Flacons perforables contenant le concentré pour solution pour perfusion à 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml et 160 mg/8 ml.
 Le concentré pour solution pour perfusion est jaune clair à jaune-brun.

Indications/Possibilités d'emploi
 Docetaxel Accord est indiqué:

Cancer du sein:
 en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.
 en association au trastuzumab après traitement avec doxorubicine et cyclophosphamide (AC→TH) ou docetaxel en association au trastuzumab et carboplatine (TCH) pour le traitement adjuvant de patients ayant un cancer du sein opérable surexprimant HER2.
 en association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique (chimiothérapie de 1^{ère} ligne).
 en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure (chimiothérapie de 2^{ème} ligne).
 en association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
 en association à la capecitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure à base d'anthracycline.

Cancer bronchique non à petites cellules:
 en association au cisplatine dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résectable, localement avancé ou métastatique (chimiothérapie de 1^{ère} ligne).
 en monothérapie pour le traitement de patients souffrant d'un carcinome bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure (chimiothérapie de 2^{ème} ligne).

Cancer de la prostate:
 En association à la prednisone/prednisolone dans le traitement des patients souffrant de cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cancer de l'estomac:
 En association au cisplatine et au 5-fluorouracil dans le traitement de patients souffrant d'un adénocarcinome avancé de l'estomac, incluant la jonction gastro-œsophagienne qui ont eu ou non une résection gastrique et qui n'ont pas été traités au préalable par chimiothérapie pour l'état avancé de leur maladie.

Cancer de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL:
 En association au cisplatine et au 5-fluorouracil pour le traitement néo adjuvant de patients souffrant d'un cancer localement avancé de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL.

Posologie/Mode d'emploi
 Docetaxel Accord ne doit être administré que par des médecins expérimentés en chimiothérapie cytostatique.
 Docetaxel doit être administré en perfusion intraveineuse d'1 heure toutes les 3 semaines (voir «Remarques particulières», Remarques concernant la manipulation).

Prémédication:
 Les patients doivent être surveillés plus particulièrement pendant la première et la deuxième perfusion de docetaxel en raison du risque de réactions d'hypersensibilité (voir «Mises en garde et précautions»).
 Une prémédication par un corticoïde oral, sauf contre-indication, peut réduire aussi bien l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique que la sévérité des réactions d'hypersensibilité.
 Cancer du sein, cancer bronchique non à petites cellules, cancer de l'estomac et cancer de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL: comme corticostéroïde, on peut utiliser par ex. la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion de docetaxel.
 Cancer de la prostate: à cause de la prise simultanée de prednisone/prednisolone, la dose recommandée de dexaméthasone est par ex. de 8 mg p.o. 12, 3 et 1 heures avant la perfusion de docetaxel.

Cancer du sein:
Traitement adjuvant:
 La dose recommandée de docetaxel est de 75 mg/m², administrée une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines durant 6 cycles.
 La dose recommandée de docetaxel pour le traitement adjuvant des patients souffrant d'un cancer du sein opérable et surexprimant HER2 est la suivante:
 AC→TH: Doxorubicine (A) 60 mg/m² IV en combinaison avec cyclophosphamide (C) 600 mg/m² IV toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. 3 semaines après le dernier cycle d'AC, trastuzumab (H) 4 mg/kg est administré (en perfusion IV de 90 minutes) au jour 1 du 5^{ème} cycle, suivi de trastuzumab 2 mg/kg (en perfusion IV de 30 minutes), toutes les semaines, en commençant le 8^{ème} jour du 5^{ème} cycle, et docetaxel (T) 100 mg/m², administré (en perfusion IV de 1 heure) le 2^{ème} jour du cycle 5, puis au 1^{er} jour du cycle 6 et toutes les 3 semaines pour tous les cycles suivants (au total 4 cycles de docetaxel).

КОPIЯ ВІРНА

[Signature]

• TCH: Docétaxel (T) 75 mg/m² en combinaison avec carboplatine (C) avec AUC 6 mg/ml/min toutes les 3 semaines. Trastuzumab (H) est administré toutes les semaines selon le schéma suivant: le jour 1 du 1^{er} cycle, trastuzumab 4 mg/kg est administré comme dose de charge, suivi, le jour 2, de docétaxel 75 mg/m² et carboplatine avec une AUC de 6 mg/ml/min. Puis, les jours 8 et 15, administration de trastuzumab 2 mg/kg. Du 2^{ème} au 6^{ème} cycle, docétaxel 75 mg/m² suivi de carboplatine avec une AUC de 6 mg/ml/min et trastuzumab 2 mg/kg sont administrés le jour 1. Puis les jours 8 et 15, administration de trastuzumab 2 mg/kg. En commençant 3 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, trastuzumab 6 mg/kg (en perfusion IV de 30 min) est administré toutes les 3 semaines, pendant 1 an à partir de la date de première administration.

Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique:

La dose recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² en monothérapie et de 75 mg/m² en traitement combiné à 50 mg/m² de doxorubicine, toutes les 3 semaines.

En association au trastuzumab administré toutes les semaines, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines. La première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée.

Lors de traitement combiné avec la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les trois semaines. La capécitabine est administrée à la dose de 1250 mg/m² deux fois par jour, par voie orale (au cours des 30 minutes suivant la fin d'un repas), sur une durée de 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine.

Pour le calcul du nombre de comprimés de capécitabine, veuillez-vous référer à l'information spécialisée de la capécitabine.

Carcinome bronchique non à petites cellules:

Pour les patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivi par 75 mg/m² de cisplatine en 30-60 minutes, ceci toutes les 3 semaines. Les patients doivent recevoir une prémédication d'antiémétiques et une hydratation appropriée pour l'administration du cisplatine. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en monothérapie toutes les 3 semaines.

Cancer de la prostate:

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. La prednisone/prednisolone est administrée à la posologie de 5 mg p.o. deux fois par jour de manière continue.

Cancer de l'estomac:

La dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m², suivi de 75 mg/m² de cisplatine en 1 à 3 heures (les deux seulement le 1^{er} jour), suivi de 750 mg/m² par jour de 5-fluorouracil en perfusion continue durant 5 jours, commencée après la fin de la perfusion de cisplatine. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Les patients doivent recevoir une prémédication d'antiémétiques et une hydratation appropriée pour l'administration du cisplatine. Le G-CSF devrait être utilisé en prévention pour diminuer le risque de toxicité hématologique (voir «Ajustement posologique durant le traitement»).

Cancer de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL:

Les patients doivent recevoir une prémédication avec des antiémétiques et une hydratation appropriée (avant et après l'administration de cisplatine). Du G-CSF en prophylaxie peut être utilisé pour atténuer le risque de toxicités hématologiques. Tous les patients dans les études ont reçu des antibiotiques en prophylaxie.

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie

La dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m², suivi de 75 mg/m² de cisplatine durant 1 heure (les deux seulement le 1^{er} jour), suivi de 750 mg/m² par jour de 5-fluorouracil en perfusion continue durant 5 jours, commencée après la fin de la perfusion de cisplatine. Ce traitement est administré toutes les 3 semaines sur 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients devraient recevoir un traitement chirurgical (si possible) et de la radiothérapie.

Chimiothérapie d'induction suivie de chimio radiothérapie

Pour le traitement d'induction de patients souffrant de cancer localement avancé de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL (non résectable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse d'une heure, suivie de cisplatine 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures (les deux le 1^{er} jour seulement), suivie de 5-fluorouracil 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de jour 1 à jour 4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie et carboplatine, dosé selon la formule de Calvert (chimio radiothérapie). Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracil, se référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustement posologique durant le traitement:

Le docétaxel ne doit être administré que si le nombre des neutrophiles est ≥ 1500 cellules/mm³. Chez les patients qui ont développé une neutropénie et de la fièvre au cours du cycle précédent, G-CSF devrait être administré au cours de tous les cycles suivants. La neutropénie peut apparaître durant le cycle 1, c'est pourquoi le G-CSF devrait être utilisé en considérant le risque neutropénique du patient et les recommandations actuelles.

Docétaxel en monothérapie ou combiné avec la doxorubicine/cyclophosphamide:

Pour les patients ayant présenté, pendant le traitement par docétaxel (en monothérapie ou en association avec la doxorubicine/cyclophosphamide) une neutropénie fébrile, une neutropénie avec un nombre de neutrophiles < 500 /mm³ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou des symptômes neurosensoriels sévères, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 à 75 mg/m² respectivement de 75 à 60 mg/m². Si ces effets secondaires persistent après une réduction à 75 mg/m², la dose doit être réduite à 60 mg/m². Si les effets secondaires persistent à la dose de 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Pour un second épisode de neutropénie fébrile ou infection, les patients devraient continuer à recevoir le G-CSF en prophylaxie et docétaxel sera réduit de 100 à 75 mg/m² (pour AC→TH). Docétaxel sera réduit de 75 à 60 mg/m² pour le traitement TCH.

Les patients présentant une stomatite de grade 3 ou 4 devraient avoir une dose de docétaxel réduite de 100 à 75 mg/m² pour le traitement AC→TH ou de 75 à 60 mg/m² pour le traitement TCH.

Traitement combiné avec le cisplatine:

Chez les patients traités par l'association docétaxel/cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était < 25000 /mm³, qui présentaient une neutropénie fébrile ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter à l'information professionnelle correspondante.

Traitement combiné avec la capecitabine:

Selon le degré de sévérité des effets indésirables (critères de toxicité 1-4 du National Cancer Institute of Canada), il est recommandé d'effectuer les modifications posologiques suivantes pour le docétaxel (pour la capecitabine, voir l'information professionnelle de la capecitabine).

Survenue d'une toxicité de grade 1: poursuivre le traitement à la dose initiale de docétaxel sans interruption.

1^{ère} apparition d'une toxicité de grade 2: interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0-1. Reprendre ensuite le traitement à 100% de la dose initiale de docétaxel.

1^{ère} apparition d'une toxicité de grade 3 ou 2^{ème} apparition d'une même toxicité de grade 2: interrompre le traitement par le docétaxel jusqu'au retour à un grade 0-1. Reprendre ensuite le traitement avec 55 mg/m² de docétaxel.

1^{ère} apparition d'une toxicité de grade 4, 2^{ème} apparition d'une même toxicité de grade 3 ou 3^{ème} apparition d'une même toxicité de grade 2: interrompre définitivement le traitement.

Traitement combiné avec le cisplatine et le 5-fluorouracil:

Le G-CSF devrait être administré afin de diminuer le risque d'une neutropénie compliquée. Dans le cas où une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection neutropénique devait apparaître malgré l'utilisation du G-CSF, la dose de docétaxel devra être réduite de 75 à 80 mg/m². Si des épisodes ultérieurs de neutropénies compliquées apparaissent, la dose de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m². Dans le cas d'une thrombocytopénie de grade 4, la dose de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Les patients ne devraient pas être traités à nouveau par des cycles de docétaxel avant que le nombre de neutrophiles ait atteint >1500 cellules/mm³ et que le nombre des plaquettes ait atteint >100'000 cellules/mm³. Arrêter le traitement si ces toxicités persistent. Modifications posologique recommandées pour les toxicités gastro-intestinales chez les patients traités par docétaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicité	Ajustement du dosage
Diarrhée grade 3	1 ^{er} épisode: réduire la dose de 5-FU de 20%. 2 ^{ème} épisode: puis réduire la dose de docétaxel de 20%.
Diarrhée grade 4	1 ^{er} épisode: réduire les doses de docétaxel et 5-FU de 20%. 2 ^{ème} épisode: suspendre le traitement.
Stomatite grade 3	1 ^{er} épisode: réduire la dose de 5-FU de 20%. 2 ^{ème} épisode: arrêter uniquement le 5-FU pour tous les cycles suivants. 3 ^{ème} épisode: réduire la dose de docétaxel de 20%.
Stomatite grade 4	1 ^{er} épisode: arrêter uniquement le 5-FU pour tous les cycles suivants. 2 ^{ème} épisode: réduire la dose de docétaxel de 20%.

Pour les ajustements concernant les dosages de cisplatine et 5-FU, voir aussi les informations professionnelles correspondantes.

Instructions spéciales pour la posologie:

Patients en insuffisance hépatique: d'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m². Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des transaminases (ALAT et ASAT) supérieures à 3,5 fois la limite supérieure de la normale, une monothérapie avec le docétaxel ne doit être envisagée que si elle est strictement indiquée. Il n'y a pas de données quant à l'administration de docétaxel en association chez les patients en insuffisance hépatique. Le docétaxel est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère car il n'y a pas de donnée clinique pour cette catégorie de patients (voir «Pharmacocinétique», «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Patients en insuffisance rénale: il n'existe aucune donnée pour ce groupe de patients.

Enfants et adolescents: la sécurité et l'efficacité du docétaxel n'ont pas été établies en pédiatrie.

Patients âgés: au vu des données pharmacocinétiques obtenues à partir d'un collectif important, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire lors du traitement des patients âgés. Mais parce que les effets indésirables sont plus fréquents, les patients âgés traités par Docetaxel Accord en combinaison avec cisplatine et 5-fluorouracil devraient être suivis de près (voir «Mises en garde et précautions»).

Contre-indications

Hypersensibilité sévère connue aux taxoïdes (docétaxel) ou au polysorbate 80.

Patients dont le nombre de neutrophiles <1500/mm³.

Grossesse, allaitement.

Sévère insuffisance hépatique.

Tenir également compte des contre-indications des autres médicaments auxquels le docétaxel est associé.

Mises en garde et précautions

Une prémédication par un corticoïde oral, sauf contre-indication, est conseillée pour prévenir la rétention hydrique et les réactions d'hypersensibilité (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Réactions d'hypersensibilité: les patients doivent être surveillés plus particulièrement pendant la première et la deuxième perfusion de docétaxel en raison du risque de réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion de docétaxel. Pour cette raison le matériel médical doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme.

Des réactions d'hypersensibilité étaient généralement de nature légère à modérée. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre due au médicament ou des frissons.

Les manifestations mineures, comme des rougeurs ou des réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. Les réactions sévères, telles qu'un rash/érythème généralisé, une hypotension avec chute de la pression artérielle de plus de 20 mmHg, un bronchospasme ou très rarement, une anaphylaxie fatale, ont été rapportés chez les patients ayant eu une prémédication.

Ces réactions imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique.

De graves réactions d'hypersensibilités ont été observées chez 5,3% des patients traités par docétaxel ayant reçu une prémédication et chez 22,4% des patients traités par docétaxel n'ayant pas reçu de prémédications. Ces réactions ont disparu après l'arrêt de la perfusion et un traitement approprié. Le docétaxel ne doit pas être ré-administré aux patients ayant présenté des réactions sévères d'hypersensibilité.

КОПІЯ ВІРНА

Les patients qui ont déjà subi une réaction d'hypersensibilité au paclitaxel peuvent développer une réaction d'hypersensibilité potentiellement fatale au docétaxel.

Rétention hydrique: chez les patients traités par le docétaxel en monothérapie, à 100 mg/m², la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était de plus de 1'000 mg/m² et le temps médian de réversibilité de la rétention hydrique était de 18,4 semaines (extrêmes de 0 à 42 semaines). L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane: 818,9 mg/m²) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane: 489,7 mg/m²); toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement. Les rétentions hydriques ne se sont pas accompagnées d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Un œdème pulmonaire dû à une rétention hydrique a rarement été rapporté. Les patients présentant une rétention hydrique sévère telle que pleurésie, péricardite et ascite devront être particulièrement surveillés.

Hématologie: la neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé sous docétaxel. Une surveillance étroite de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté à $\geq 1'500$ cellules/mm³. Concernant une réduction de la dose pour les cures suivantes et les mesures symptomatiques appropriées voir «Posologie/Mode d'emploi».

Chez les patients traités par le docétaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracil (TCF), une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique sont apparues à des taux plus faibles lorsque les patients ont reçu du G-CSF en prophylaxie.

Des tumeurs malignes primitives secondaires ont été rapportées lorsque le docétaxel était donnée en combinaison à des traitements anticancéreux connus pour être associés à des tumeurs malignes primitives secondaires. Les cancers primitifs secondaires ont été définis comme un nouveau cancer primitif chez une personne qui a eu un cancer dans le passé. Les tumeurs malignes primitives secondaires (notamment leucémie myéloïde aiguë ou AML, syndrome myélodysplasique, lymphome non hodgkinien et cancer du rein) peuvent survenir plusieurs mois ou années après le traitement par docétaxel. Les patients doivent être surveillés pour les tumeurs malignes primitives secondaires.

Après un temps médian de suivi de 83 mois, l'AML est apparue chez 3 patients sur 744 (0,4%) qui ont été traités par TAC, et chez 1 patient sur 736 (0,1%) traités par 5-FU/doxorubicine/cyclophosphamide.

Inhibiteurs forts de CYP3A4: L'utilisation concomitante de Docetaxel Accord et inhibiteurs forts de CYP3A4 tels que le ketoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine et voriconazole devrait être évitée.

Patients âgés: parmi les 221 patients traités par le docétaxel en combinaison avec cisplatine et 5-fluorouracil (TCF) dans l'étude clinique du cancer gastrique, 54 avaient 65 ans ou plus et 2 avaient plus de 75 ans. Dans cette étude, le nombre de patients ayant 65 ans ou plus était insuffisant pour déterminer s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes. Cependant, la fréquence des effets indésirables graves était plus importante chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. La fréquence des effets indésirables suivants (tous grades confondus): léthargie, stomatite, diarrhée, neutropénie fébrile/infection neutropénique sont apparus à un taux d'au moins 10% supérieur chez les patients de 65 ans ou plus comparé aux patients plus jeunes. Les patients plus âgés traités par TCF devraient être suivis de près.

La proportion de patients âgés était de 5,5% et 6,6% pour les traitements AC→TH et TCH respectivement, et trop limitée pour pouvoir émettre des conclusions sur les effets indésirables survenant en fonction de l'âge (<65 ans versus ≥65 ans).

Insuffisance hépatique: chez les patients traités par 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie et dont les transaminases (ALAT et/ou ASAT) sont supérieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et les phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables graves tels que décès toxiques incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénies fébriles, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée est de 75 mg/m² de docétaxel chez de tels patients. Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 3,5 fois la LSN et dont le taux de phosphatases alcalines est 6 fois supérieur à la LSN, une monothérapie par docétaxel n'est recommandée qu'en cas d'indication absolue. Un bilan complet de la fonction hépatique doit être effectué avant le début de chaque cycle de traitement.

On ne dispose d'aucune donnée relative aux patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique et qui sont traités par le docétaxel en association. Docetaxel est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Contre-indications»).

Il faut tenir compte de la quantité d'éthanol dans le flacon de Docetaxel Accord lors de l'administration aux patients souffrants d'insuffisance hépatique (voir «Composition»).

Système nerveux: l'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des douleurs, les sensations de brûlures inclus. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse. Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3% des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par le docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m². Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois. De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Réactions gastro-intestinales: Des précautions sont recommandées pour les patients neutropéniques qui risquent plus particulièrement de développer des complications gastro-intestinales. Une entérococolite peut se développer à tout moment et peut engendrer le décès dès le premier jour de son apparition. Les patients devraient être étroitement surveillés pour des manifestations précoces de toxicité gastro-intestinale grave, telles que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie. Ces symptômes doivent être évalués et traités rapidement.

Toxicité cardiaque: une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (voir «Effets indésirables»).

Des arythmies ventriculaires y compris des tachycardies (parfois fatales) ont été rapportées chez les patients traités avec du docétaxel en combinaison avec des traitements tels que la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide (voir section «Effets indésirables»).

Une évaluation cardiaque de base est recommandée.

Veillez indiquer aux patients de signaler tout rythme cardiaque irrégulier et/ou rapide, essoufflement sévère, vertige et/ou évanouissement.

Troubles oculaires: des œdèmes maculaires cystoïdes (OMC) ont été rapportés chez les patients traités avec docetaxel, ainsi qu'avec d'autres taxanes. Les patients qui ont une vision altérée devraient effectuer rapidement un examen ophtalmologique complet. Dans le cas où une OMC est diagnostiquée, le traitement par docetaxel devrait être arrêté et un traitement plus approprié devrait être initié.

Excipients: La quantité d'éthanol dans Docetaxel Accord (voir «Composition») peut être néfaste pour les patients souffrant d'alcoolisme et devrait aussi être pris en compte chez la femme enceinte ou allaitante, chez les enfants et les groupes de patients à risque élevé tels que les patients souffrant d'une maladie du foie ou épileptiques.

Il faut tenir compte des effets possibles sur le système nerveux central.

La quantité d'éthanol peut altérer les effets d'autres médicaments.

La quantité d'éthanol peut diminuer les capacités à conduire ou à utiliser des machines.

КОПІЯ ВІРНА



Interactions

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent/inhibent le CYP3A, (par ex. le ketoconazole, l'érythromycine) ou sont métabolisés par celui-ci (par ex. la ciclosporine qui peut provoquer une inhibition compétitive).

Traitement concomitant avec des inhibiteurs des CYP3A4:

Dans le cas d'un traitement combiné avec un inhibiteur de CYP3A4, l'occurrence des effets indésirables liés à docétaxel peut augmenter, en conséquence d'un métabolisme réduit. Dans le cas où une utilisation concomitante avec un inhibiteur fort de CYP3A4 est inévitable (ketoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine et voriconazole), une surveillance clinique étroite doit être faite et un ajustement de la dose de Docetaxel Accord est recommandé durant le traitement avec l'inhibiteur fort de CYP3A4.

Dans une étude de pharmacocinétique menée avec 7 patients, la co-administration de docétaxel avec l'inhibiteur fort de CYP3A4 ketoconazole a entraîné une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49%.

Capécitabine: une étude de phase I n'a montré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel et vice-versa. Des interactions ultérieures du docétaxel avec d'autres médicaments n'ont pas été formellement étudiées dans le cadre d'études cliniques.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (>95%). Des études d'interaction *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines plasmatiques (comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propaphénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium) n'ont pas mis en évidence d'effet sur la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques et le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Aucune interaction entre le docétaxel et le cisplatine n'a pu être mise en évidence.

Les données de la littérature et les résultats d'une étude pharmacocinétique spécifique n'ont mis en évidence aucune influence de la doxorubicine sur le profil pharmacocinétique du docétaxel.

On n'a pu observer aucune influence de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel.

Le docétaxel doit être administré avec prudence chez les patients recevant en parallèle des inhibiteurs de protéase (par ex. ritonavir) qui sont des inhibiteurs et substrats du cytochrome P450.

Grossesse/Allaitement

Docétaxel est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Des études précliniques montrent que le docétaxel a des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez le rat et le lapin et réduit la fertilité chez le rat. Il n'existe pas d'études sur l'utilisation du docétaxel chez la femme enceinte. Comme d'autres agents cytotoxiques, le docétaxel pourrait entraîner des lésions fœtales chez la femme enceinte; par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du docétaxel doivent éviter toute grossesse. Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins 3 mois après la fin de la cure. En cas de grossesse, il est nécessaire d'informer immédiatement le médecin traitant.

Le docétaxel est une substance lipophile mais son passage dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné les risques d'effets indésirables sur le nourrisson, l'allaitement doit être proscrit durant le traitement au docétaxel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Vu ses effets indésirables, le docétaxel peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après son administration. Les patients doivent donc être avertis de l'impact potentiel des effets indésirables du traitement par docétaxel et de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines en cas de survenue de ces effets indésirables. La quantité d'éthanol dans le flacon de Docetaxel Accord peut altérer les capacités à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Parmi les patients ayant reçu le docétaxel en monothérapie, 1'312 patients ont reçu docétaxel à la dose de 100 mg/m² et 121 à la dose de 75 mg/m². En association au docétaxel (75 mg/m²), 258 patients ont reçu de la doxorubicine, 406 du cisplatine, 92 du trastuzumab, 255 de la capécitabine, 332 de la prednisone/prednisolone, 744 de la doxorubicine/du cyclophosphamide et 395 du cisplatine/5-fluorouracil. 859 patients (tête et cou) ont reçu du cisplatine/5-fluorouracil.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé sous docétaxel. Cette neutropénie est réversible et cette toxicité est non cumulative. Le nadir des neutrophiles est atteint après une durée moyenne de 7 jours mais cet intervalle peut être plus court chez les patients fortement prétraités par des cytostatiques. La durée moyenne des neutropénies sévères (<500 neutrophiles/mm³) est de 7 jours.

La fréquence des effets indésirables est indiquée comme suit: très fréquents (≥10%), fréquents (≥1,0%, <10%), occasionnels (≥0,1%, <1,0%), rares (≥0,01%, <0,1%), très rares (<0,01%).

Infections et infestations

Très fréquents: infections (11-20%; G3/4: 5-6%, sepsis et pneumonie incluses: fatal: 2%).

En association au trastuzumab:

Très fréquents: rhinopharyngite (15%).

En association à la capécitabine:

Fréquents: candidose buccale, infection du haut appareil respiratoire, infection de l'appareil uro-génital, septicémie neutropénique. <2%: infections de l'appareil respiratoire inférieur, pharyngite, otite moyenne, septicémie, bronchopneumonie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Fréquence inconnue: Tumeurs malignes primitives secondaires (voir «Description de certains effets indésirables»).

En association à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Occasionnel: leucémie myéloïde aiguë (AML), syndrome myélodysplasique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Monothérapie:

Très fréquents: neutropénie (81-97%; G3/4: 54-76%), anémie (90-93%; G3/4: 3,2-11%), neutropénie fébrile (8-12%), thrombocytopénie (8-10%; G3/4: 0,2-2%).

Fréquents: épisodes hémorragiques.

Rares: épisodes hémorragiques associés à une thrombocytopénie G3/4.

Très rares: coagulation intravasculaire disséminée (DIC).

En association à la capécitabine, au cisplatine/5FU ou AC→TH:

Très fréquent: thrombocytopénie (26-38%; G3/4: 1,2-7,7%).

Fréquent: diminution du taux de prothrombine.

TCH:

Très fréquents: leucocytopénie (83%; G3/4: 48%), thrombocytopénie (63,2%; G3/4: 5,4%).

КОПІЯ ВІРНА

Affections du système immunitaire

Très fréquent: réactions d'hypersensibilité (3-26%; G3/4: 1,4-5%). Rare: choc anaphylactique.

Très rare: choc anaphylactique fatal chez les patients ayant reçu une prémédication.

AC→TH ou TCH:

Fréquent: rhinite.

En combinaison avec la capécitabine:

Fréquent: mal de dos 7% (G3/4: 1%).

En combinaison avec le trastuzumab:

Très fréquent: mal de dos 10% (tout grade).

Cas isolés: réaction d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: anorexie (17-19%; G3/4: 2%).

Cas isolés: hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie.

En association à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Très fréquents: prise ou perte de poids (6,6-15%; G3/4: 0,1-0,3%).

En association à la capécitabine:

Très fréquent: hyperglycémie (58%; G3/4: 6%).

Fréquents: déshydratation, perte de poids.

En association au cisplatine et au 5-fluorouracil:

Très fréquent: anorexie (15-45%; G3/4: 0,6-10,4%).

Affections psychiatriques

En association au trastuzumab:

Très fréquents: insomnie (11%), anorexie (AC→TH: 19%; G3/4: 0,5%; TCH: 21%; G3/4: 0,5%).

En association à la capécitabine:

Fréquent: dépression.

Affections du système nerveux

Très fréquents: troubles neurosensoriels (24-50%; G3: 1-4%), troubles neuromoteurs (4-14%; G3/4: jusqu'à 4%).

Fréquent: dysgueusie.

En association à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Fréquents: troubles neurocorticaux et neurocérébraux.

Occasionnels: syncope, somnolence.

En association au trastuzumab:

Très fréquents: céphalées (21%), dysgueusie (14%).

En association à la capécitabine:

Très fréquents: altérations du goût (18%; G3/4: 1%).

Fréquents: vertiges, éourdissements (sans vertige), céphalées, neuropathie périphérique, insomnie, poly neuropathie.

<2%: parosmie, sédation, ataxie, migraine, syncope, névralgie.

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: neuropathie sensorielle (30-45%; G3/4: 0,6-1,9%), altérations du goût (27-30%) maux de tête (15-16%; G3/4: 0,3-0,6%).

Fréquents: vertiges, neuropathie moteur.

Affections oculaires

Rares: larmoiements avec ou sans conjonctivite, obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif. Des cas d'œdème maculaire cystoïdes (CMO) ont été rapportés chez les patients traités avec docétaxel ainsi qu'avec d'autres taxanes.

Très rares: troubles visuels réversibles (flashs de lumière, scotomes) pendant la perfusion en relation avec une réaction d'hypersensibilité.

En association à la prednisone/prednisolone, à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Fréquents: larmoiements, conjonctivite avec la doxorubicine/le cyclophosphamide.

En association au trastuzumab:

Très fréquents: larmoiement (21%), conjonctivite (12%).

En association à la capécitabine:

Très fréquents: larmoiement (12%).

Fréquents: conjonctivite, irritation oculaire.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Fréquent: conjonctivite.

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: larmoiements (10-21%; G3/4: 0,3%).

Fréquent: conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rares: ototoxicité, troubles auditifs, perte de l'ouïe.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Fréquent: altération de l'ouïe.

Affections cardiaques

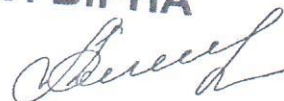
Des événements tels qu'un œdème périphérique et moins fréquemment une pleurésie, une péricardite, une ascite et une prise de poids ont été rapportés. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. L'incidence et la sévérité de la rétention hydrique est dépendante de la dose de docétaxel cumulée et de la prémédication (voir «Mises en garde et précautions»). Au total, 26 patients dans le groupe TAC ont développé des événements CHF (Congestive Heart Failure) durant la période de l'étude, dont la plupart des cas dans la période de suivi. Les événements CHF ont entraîné 2 décès parmi les patients du groupe TAC et 4 décès parmi les patients du groupe FAC. Le risque de développer du CHF est plus élevé dans le groupe TAC durant la première année.

Très fréquent: œdème (25-64%; sévère: 1-7%).

Fréquents: arythmie cardiaque/tachycardie, hypotension, hypertension.

Occasionnel: insuffisance cardiaque.

КОПІЯ ВІРНА



Rares: manifestations thromboemboliques veineuses, infarctus du myocarde.

En association à la doxorubicine, capécitabine, prednisone/prednisolone, à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Très fréquents: insuffisance cardiaque (14%; G3/4: 3%; fatal: 0,5%) avec la doxorubicine; vasodilatation (20%; G3/4: 0,9%) avec la doxorubicine/le cyclophosphamide.

Fréquents: insuffisance cardiaque avec la prednisone/prednisolone et la doxorubicine/le cyclophosphamide; flush, thrombophlébite avec la capécitabine.

Occasionnels: phlébite, lymphoedèmes avec la doxorubicine/le cyclophosphamide.

En association avec des traitements tels que la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide:

Fréquence inconnue: arythmies ventriculaires y compris des tachycardies, parfois fatales.

En association au trastuzumab:

Très fréquents: lymphoedèmes (11%).

Fréquents: insuffisance cardiaque symptomatique.

AC→TH ou TCH:

Fréquents: troubles de la fonction cardiaque ventriculaire gauche palpitations tachycardie sinusale), hypotension.

L'incidence cumulée sur 3 ans de tous les événements cardiaques symptomatiques est de 2,36% et 1,16% dans les bras AC→TH et TCH respectivement (versus 0,52 dans le bras contrôle AC-T).

L'incidence cumulée sur 3 ans des événements CHF de grade 3 ou 4 est de 1,9% et 0,4% dans les bras AC→TH et TCH respectivement (versus 0,3 dans le bras contrôle AC-T).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Très fréquents: dyspnée (16%; G3/4: 3%).

Rares: syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle, maladie interstitielle des poumons, défaillance respiratoire, fibrose pulmonaire, pneumonie, phénomènes de réactivation de réaction radique, peuvent être associés à une issue fatale. Pneumonie d'irradiation chez les patients recevant en parallèle de la radiothérapie.

En association au trastuzumab:

Très fréquents: épistaxis (18%); douleur pharyngolaryngée (16%); toux (13%); rhinorrhée (12%).

En association à la capécitabine:

Très fréquents: inflammation de la gorge (11%; G3/4: 2%).

Fréquents: toux, épistaxis, rhinorrhée, douleurs thoraciques.

AC→TH ou TCH:

Fréquents: toux (3-6%; G3/4: 0,2%).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: stomatite (25-42%; G3/4: 2-5%), diarrhée (12-41%; G3/4: 2-4%), nausée (30-41%; G3/4: 3-4%), vomissement (17-25%; G3/4: 1-3%).

Fréquents: constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro-intestinales.

Rares: iléus, obstruction intestinale, déshydratation faisant suite à des manifestations gastro-intestinales (y compris perforation gastro-intestinale et entérocolite), entérocolite (y compris colite, colite ischémique et entérocolite neutropénique), parfois fatale.

En association à la doxorubicine, cisplatine, à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Très fréquents: vomissements (43-53%; G3/4: 4-8%).

En association au trastuzumab:

Très fréquents: constipation (27%), dyspepsie (14%), douleurs abdominales (12%).

En association à la capécitabine:

Très fréquents: stomatite (67%; G3/4: 18%).

Fréquents: sécheresse buccale, flatulences, douleurs buccales, dysphagie.

<2%: iléus, entérocolite nécrosante, ulcère de l'œsophage, diarrhée hémorragique, hémorroïdes.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Très fréquents: diarrhée (75%; G3/4: 20%), nausées (72%; G3/4: 15%), vomissements (61%; G3/4: 15%), stomatite (59%; G3/4: 21%).

Fréquents: œsophagite/dysphagie/odynophagie.

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: stomatite/pharyngite (52-65%; G3/4: 1,4-3%), vomissements (39-55%; G3/4: 3,0-6,4%), nausées (49-57%; G3/4: 4,6-5,3%), diarrhée (45-56%; G3/4: 4,9-5,1%), constipation (22-27%; G3/4: 0,6-0,9%), dyspepsie (19-20%; G3/4: 0,4-1,5%), douleurs abdominales ou crampes (12-13%; G3/4: 0,4-0,5%).

Affections hépatobiliaires

Fréquents: élévation des taux de la bilirubine (G3/4), de la phosphatase alcaline, des transaminases ASAT et ALAT.

Très rares: cas d'hépatite, quelques fois fatale surtout chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants.

En association à la capécitabine:

Très fréquents: augmentation de la bilirubine (22%; G3/4: 8%), augmentation des ASAT (SGOT; 22%; G3/4: 2%), augmentation des ALAT (SGPT; 19%; G3/4: 1%), augmentation des phosphatases alcalines (26%).

<2%: ictère, insuffisance hépatique, coma hépatique, hépatotoxicité.

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: augmentation des ALAT (53-54%; G3/4: 1,8-2,4%), des ASAT (38-43%; G3/4: 0,8-1,0%), des phosphatases alcalines (19-20%; G3/4: 0,3%).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: alopecie (38-79%), érythème localisé (éruptions localisées au niveau des mains, des pieds [dont syndrome main-pied], mais également au niveau des bras, du visage et du thorax) et démangeaisons (2,7-57%; G3/4: 1-6%), altérations des ongles incluant hypo- ou hyperpigmentation, oncholyse, douleurs des ongles (10-28%; G3/4: 1-3%), 73% de ces effets étaient légers à modérés et réversibles dans les 21 jours. Les réactions apparaissaient généralement après une semaine de traitement de docétaxel par perfusion.

Très rares: érythème exsudatif multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réactions de type sclérodermique.

Inconnu: Des cas d'alopecie permanente ont été rapportés.

En association à la prednisone/prednisolone:

Fréquents: rash, desquamation.

En association au trastuzumab:

Très fréquent: éruption (24%).

En association à la capécitabine:

Très fréquent: syndrome main-pied (63%; G3/4: 24%).

Fréquents: érythème, sécheresse cutanée, troubles de la pigmentation, prurit, œdème du visage.

<2%: dermatite atopique, rougeur du visage, cellulite, kératose solaire.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Fréquent: peau sèche.

КОПІЯ ВІРНА

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: modification des ongles (23-40%), desquamation, rash (23-26%, G3/4: 0,4-1,3%), rougeur du visage (18-22%).
Fréquent: peau sèche.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: myalgie (6-20%; G3/4: jusqu'à 1%).

Fréquent: arthralgie

En association au trastuzumab:

Très fréquent: arthralgie (27%).

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: myalgie (33-51%; G3/4: 1,4-4,9%), arthralgie (22-40%; G3/4: 1,0-3,0%).

Affections du rein et des voies urinaires

<2%: insuffisance rénale.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Très fréquents: rétention d'urine (15%).

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: rétention de fluides (51-52%; G3/4: 1,4-1,5%).

Fréquents: augmentation de la créatinine.

Affections des organes de reproduction et du sein

En association à la doxorubicine/au cyclophosphamide:

Très fréquent: aménorrhée (55%).

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: menstruations irrégulières (29%; G3/4: 19,9%), rétention de fluides (32%; G3/4: 21,4%).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: asthénie/fatigue (49-62%; G3/4: 11-12%), douleurs (11-17%; G3/4: 1-3%).

Fréquents: réactions au site d'injection comme une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine; douleur au niveau de la poitrine sans complication cardiaque ou respiratoire.

Rares: phénomènes de réactivation de réaction radique (Radiation-Recall-Phenomenon).

Fréquence inconnue: réaction de rappel au niveau du site d'injection.

En association à la doxorubicine, cisplatine, capécitabine, à la doxorubicine/au cyclophosphamide, à la cisplatine/5-fluorouracil:

Très fréquents: fièvre (17-43%; G3/4: ≤1%), augmentation du poids (12,5%).

Fréquent: perte de poids.

En association au trastuzumab:

Très fréquents: fièvre (29%), syndrome pseudo grippal (12%); douleur thoracique (11%), frissons (11%).

Fréquent: léthargie.

En association au cisplatine et 5-fluorouracil:

Très fréquent: léthargie (56%; G3/4: 19%).

AC→TH ou TCH:

Très fréquents: fatigue (80-81%; G3/4: 6,6-6,9%), fièvre (7-11%; G3/4: 0,3-0,4%).

Fréquents: douleurs osseuses (6,3-9,7%; G3/4: 0,1-0,4%), douleurs (5,4-8,1%; G3/4: 0,4%), épistaxis (G3/4: 0,6%), réaction au site d'injection (4,7-5,8%; G3/4: 0,1-0,2%), bouche sèche (2,7-4%), tremblements/frissons (5,1-5,9%).

Autres réactions persistantes

Dans l'étude TAX316 (voir propriétés/effets), les effets indésirables les plus fréquents commençant en début de traitement et ayant persisté dans la période de suivi chez les patients TAC sont décrits ci-dessous (période de suivi médian de 8 ans). La majorité de ces événements persistants ont été résolus durant la période de suivi.

Réactions persistantes chez les patients ayant reçu docétaxel en combinaison avec la doxorubicine et le cyclophosphamide. (TAX316) docétaxel 75 mg/m ² + Doxorubicine 50 mg/m ² + Cyclophosphamide 500 mg/m ² n = 744		
Type d'évènement	Persistant de la période de traitement dans la période de suivi: n (%)	En cours à la fin de la période de suivi: n (%)
Alopécie	687 (92.3)	29 (3.9)
Asthénie	236 (31.7)	29 (3.9)
Aménorrhée	202 (27.2)	121 (16.3)
Lymphoedème	11 (1.5)	8 (0.8)
Oedème périphérique	119 (16.0)	19 (2.6)
Neuropathie sensitive périphérique	84 (11.3)	10 (1.3)

Description de certains effets indésirables:

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Des tumeurs malignes primitives secondaires (fréquence inconnue), y compris un lymphome non-Hodgkinien et un cancer rénal, ont été rapportées lorsque le docétaxel était administré en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux connus pour être associés avec des tumeurs primitives secondaires.

Après 10 ans de suivi dans l'étude TAX316, une leucémie myéloïde aiguë (AML) est apparue dans 3 cas sur 744 (0,4%) chez les patients ayant reçu docétaxel avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), et chez 1 patient sur 736 (0,1%) ayant reçu fluorouracil avec doxorubicine et cyclophosphamide. Un patient TAC a succombé à une AML durant la période de suivi (temps médian de suivi de

КОПІЯ ВІРНА

8 ans). Un syndrome myélodysplasique est apparu dans 2 cas sur 744 (0,3%) chez les patients ayant reçu docétaxel avec doxorubicine et cyclophosphamide, et chez un patient sur 736 (0,1%) qui ont reçu fluorouracil avec doxorubicine et cyclophosphamide.

Affections du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité potentiellement fatales ont été rapportées avec le docétaxel chez les patients ayant expérimenté auparavant une réaction d'hypersensibilité au paclitaxel.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été rapportés. Des cas d'hyponatémie ont été rapportés, essentiellement associés à une déshydratation, à des vomissements ou, à une pneumonie. Des cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie ont été observés, en général associés à des troubles gastro-intestinaux et en particulier la diarrhée.

Affections gastro-intestinales

De rares cas d'entéocolites, incluant des colites, des colites ischémiques et des entéocolites neutropéniques, ont été rapportés avec une potentielle issue fatale (fréquence inconnue).

De rares cas de déshydratation ont été rapportés suite à des événements gastro-intestinaux incluant des entéocolites et des perforations intestinales. De rares cas d'ileus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

La réaction de rappel au niveau du site d'injection (*Injection site recall reaction*) est une récurrence de la réaction cutanée sur un site d'extravasation antérieure suite à l'administration de docétaxel sur un site différent. Cette réaction a été observée sur le site d'une extravasation précédente.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EVMS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée et ses fonctions vitales doivent être surveillées étroitement. Les principales complications prévisibles en cas de surdosage sont une myélocéphalie, une neuropathie périphérique et une mucite. En cas de surdosage, il faut administrer le plus rapidement possible du G-CSF au patient en dosage thérapeutique. Prendre d'autres mesures appropriées si nécessaire.

Propriétés/Effets

Code ATC: L01CD02

La substance active de Docetaxel Accord, le docétaxel, appartient à la classe de substances des taxolides. C'est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant la polymérisation de la tubuline en microtubules stables. Simultanément, leur dépolymérisation est inhibée, ce qui conduit à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

Des études *in vitro* montrent que le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales animales et humaines, ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors d'essais clonogéniques.

Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur certaines mais pas sur toutes les lignées cellulaires codées par le gène *multi-drug resistance*.

In vivo, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre anti tumoral vis-à-vis des tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Données cliniques sur le traitement du cancer du sein

Docétaxel en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide (traitement adjuvant)

Dans une étude ouverte de phase III, 1491 femmes atteintes de cancer du sein avec atteinte ganglionnaire opérable ont été traitées soit par docétaxel 75 mg/m², doxorubicine 50 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m² (TAC) soit par 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m² (FAC). Le traitement a été instauré dans les 60 jours suivant l'opération et comprenait 6 cycles TAC ou FAC, suivis de tamoxifène prévu durant 5 ans. Les patientes ayant subi une lumpectomie (15,9%) ou une résection de quadrant (24,9%) ont subi une radiothérapie après la chimiothérapie. La moitié des patientes ayant subi une mastectomie ont suivi une radiothérapie. 5 ans après randomisation, 23,1% des femmes dans le groupe TAC (n=745) et 30,4% des femmes dans le groupe FAC (n=746) présentaient une rechute ou une seconde tumeur (11,5% du taux de rechute, dont n=7 versus 8 avec tumeur dans l'autre sein). Dans la majorité des cas, il s'agissait de métastases éloignées, hasard ratio 0,72 (95% CI 0,59, 0,88), p=0,001. Lors de l'analyse de sous-groupes, le hasard ratio était de 0,61 (0,46, 0,82) pour 1-3 ganglions positifs et de 0,83 (0,66, 1,08) pour ≥4 ganglions positifs. Les femmes pré-ménopausées présentaient de meilleurs résultats que les femmes post-ménopausées; les patientes présentant un index de performance de 100% (Karnofsky) et ayant reçu une radiothérapie adjuvante présentaient également un avantage. Deux analyses intermédiaires et 1 analyse finale ont été effectuées. L'analyse finale a été effectuée quand tous les patients ont passé leur visite de suivi à 10 ans (à l'exception de la survenue d'un événement DFS ou perdus de vue avant). La survie sans maladie (DFS) était le critère primaire d'efficacité et la survie globale (OS) était le critère secondaire d'efficacité. L'analyse finale a été effectuée avec un suivi médian de 96 mois. Une DFS significativement plus longue a été démontrée dans le groupe TAC en comparaison avec le groupe FAC. L'incidence des rechutes à 10 ans était réduite dans le bras TAC en comparaison avec le groupe FAC (39% vs 45%), à savoir une réduction du risque absolu de 6% (p=0,0043). L'OS à 10 ans était également significativement plus longue dans le bras TAC en comparaison avec le bras FAC (76% vs 68%), à savoir une réduction du risque absolu de décès de 7% (p=0,002).

Docétaxel en association au trastuzumab après traitement avec doxorubicine et cyclophosphamide (AC→TH) ou docétaxel en association au trastuzumab et carboplatine (TCH) (traitement adjuvant de patients ayant un cancer du sein opérable surexprimant HER2).

L'efficacité et la sécurité de docétaxel en combinaison avec trastuzumab a été étudiée pour le traitement adjuvant de patients avec un cancer opérable dont les tumeurs surexpriment HER2 (node positive et high risk node negative). Au total, 3222 patientes ont été randomisées et 3174 ont été traitées avec AC-T vs AC→TH ou TCH.

• AC→TH: Doxorubicine 60 mg/m² IV en combinaison avec cyclophosphamide 600 mg/m² IV toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. 3 semaines après le dernier cycle d'AC, trastuzumab 4 mg/kg est administré (en perfusion IV de 90 minutes) au jour 1 du 5^{ème} cycle, suivi de trastuzumab 2 mg/kg (en perfusion IV de 30 minutes), toutes les semaines, en commençant le 8^{ème} jour du 5^{ème} cycle, et docétaxel 100 mg/m², administré (en perfusion IV de 1 heure) le 2^{ème} jour du cycle 5, puis au 1^{er} jour du cycle toutes les 3 semaines pour tous les cycles suivants (au total 4 cycles de docétaxel).

КОПІЯ ВІРНА



En commençant 3 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, trastuzumab 6 mg/kg (en perfusion IV de 30 min) est administré toutes les 3 semaines, pendant 1 an à partir de la date de première administration.

- TCH: trastuzumab 4 mg/kg en dose de charge en perfusion IV de 90 min, le 1^{er} jour du cycle 1, suivi de trastuzumab 2 mg/kg en perfusion IV de 30 min toutes les semaines à partir du 8^{ème} jour jusqu'à 3 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie. Docétaxel 75 mg/m² est administré le 2^{ème} jour du 1^{er} cycle, puis au 1^{er} jour des cycles suivants, par perfusion IV de 1 heure, suivi de carboplatine (AUC 6 mg/ml/min) en perfusion IV de 30 à 60 min, pour un total de 6 cycles de docétaxel et carboplatine. En commençant 3 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, trastuzumab 6 mg/kg en perfusion IV de 30 min est administré toutes les 3 semaines, pendant 1 an à partir de la date de première administration.

- AC-T (bras contrôle): doxorubicine 60 mg/m² IV en combinaison avec cyclophosphamide 800 mg/m² IV toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivi de docétaxel 100 mg/m² en perfusion IV d'1 heure toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire, établie avec un suivi médian de 36 mois, démontrent que le schéma AC→TH respectivement TCH appliqué comme traitement adjuvant, à des patients avec un cancer du sein opérable HER-2 positifs, prolonge statistiquement DFS et OS, en comparaison avec le bras contrôle (AC-T): DFS: HR 0,61 (0,49-0,77) $p < 0,001$ respectivement 0,67 (0,54-0,83) $p = 0,0003$; OS: HR 0,58 (0,40-0,83) $p = 0,0024$ respectivement 0,66 (0,47-0,93) $p = 0,0182$.

Le bénéfice observé pour la population globale est indépendant du statut ganglionnaire et maintenu dans le sous-groupe.

Docétaxel en association avec la doxorubicine

Une grande étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour maladie métastatique, a comparé l'association doxorubicine 50 mg/m² - docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines à l'association doxorubicine 60 mg/m² - cyclophosphamide 800 mg/m² toutes les 3 semaines.

- Le temps jusqu'à progression était significativement plus long dans le bras contenant docétaxel (37,3 semaines) que dans le bras de contrôle (31,9 semaines), $p = 0,0138$.
- Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras contenant docétaxel (59,3%) que dans le bras de contrôle (46,5%), $p = 0,002$.
- La médiane du temps moyen jusqu'à la progression était significativement plus longue dans le bras contenant docétaxel (25,6 semaines) que dans le bras de contrôle (23,7 semaines), $p = 0,0479$.

Docétaxel en monothérapie

Deux études randomisées de phase III ont été conduites chez 328 patientes atteintes de cancer du sein métastatique en échec d'un agent alkylant et chez 382 patientes en échec d'une anthracycline. Les patientes en échec d'un agent alkylant ont reçu soit le docétaxel (100 mg/m² toutes les 3 semaines) soit la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines).

Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois vs doxorubicine 14 mois, $p = 0,38$) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines vs doxorubicine 23 semaines, $p = 0,54$), le docétaxel augmente le taux de réponse (52% vs 37%, $p = 0,01$) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines vs 23 semaines, $p = 0,007$).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel (100 mg/m² toutes les 3 semaines) a été comparé à une association à base de mitomycine et vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 8 mg/m² toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33% vs 12%, $p < 0,0001$), la survie sans progression (19 semaines vs 11 semaines, $p = 0,0004$) et la survie globale (11 mois vs 9 mois, $p = 0,01$).

Au cours de ces études de phase III, le profil de tolérance de docétaxel a été semblable à celui observé dans les études de phase II (voir « Effets indésirables »).

Docétaxel en association au trastuzumab

Voir l'information destinée aux professionnels du trastuzumab.

Docétaxel en association avec la capécitabine

Dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III, l'emploi de docétaxel en association avec la capécitabine a été étudié dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patientes ont été randomisées pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patientes ont été randomisées pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 3 semaines; 7-8 cycles).

- Le temps médian jusqu'à la progression (objectif principal) était de 186 jours pour l'association docétaxel/capécitabine vs 128 jours pour le docétaxel en monothérapie ($p < 0,0001$).
- La survie médiane était de 418 jours pour l'association docétaxel/capécitabine vs 338 jours pour le docétaxel en monothérapie.
- Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur), était de 41,6% pour l'association docétaxel/capécitabine vs 23,7% pour le docétaxel en monothérapie. Ceci a été confirmé par un comité de révision indépendant (32,2% versus 23,1%, ($p = 0,025$)).

Données cliniques sur le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules

Docétaxel en association aux agents de platine

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable de stade IIIB ou IV et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras Tax/Cis (docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'1 heure suivi par cisplatine 75 mg/m² en 30-60 min, toutes les 3 semaines), soit dans le bras Tax/Carbo (docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'1 heure en association au carboplatine (AUC 6 mg/ml × min) en 30-60 min, toutes les 3 semaines), soit dans le bras contrôle Vin/Cis (vinorelbine 25 mg/m² administrée en 6-10 min, à J 1, J 8, J 15 et J 22 suivi par cisplatine à 100 mg/m² administré à J 1 du cycle, répété toutes les 4 semaines).

La survie, l'objectif principal d'efficacité, était plus longue dans le bras Tax/Cis que dans le bras contrôle (11,3 vs 10,1 mois, $p = 0,044$). Le taux de survie était de 46% vs 41% à 1 an et de 21% vs 14% à 2 ans. Le taux de réponse était significativement plus élevé dans le bras Tax/Cis que dans le bras de contrôle (31,6% vs 24,5%, $p = 0,029$). La différence entre les 2 groupes pour le temps médian jusqu'à la progression n'était pas statistiquement significative (22 vs 23 semaines, $p = 0,617$).

La qualité de vie globale ($p = 0,064$) est améliorée dans le bras Tax/Cis par rapport au bras de contrôle. Les patients ont utilisé dans les 2 bras la même quantité d'analgésiques mais ont atteint, dans le bras Tax/Cis, un meilleur contrôle de la douleur ($p = 0,033$), ont perdu moins de poids ($p < 0,001$) et avaient un meilleur indice de performance de Karnofsky ($p = 0,028$).

L'efficacité dans le bras Tax/Carbo était inférieure à celle enregistrée dans le bras Tax/Cis.

Docétaxel en monothérapie

Une étude ouverte avec 373 patients souffrant de CBNPC métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure a comparé docétaxel 75 mg/m², docétaxel 100 mg/m² et la vinorelbine (ou l'ifostamide si les patients avaient été traités précédemment avec la vinorelbine). En ce qui concerne les objectifs d'efficacité fixés, la survie (5,5 vs 5,7 vs 5,6 mois) et le taux de réponse (10,5% vs 6,5% vs 0,8%), une différence significative par rapport à la substance de référence n'est apparue que dans le taux de réponse. De même, il n'y a

КОPIЯ ВІРНА

pas eu de différences significatives dans la survie à un an, dans la durée de la réponse et dans le temps jusqu'à progression (analyse ITT). Une différence significative a néanmoins pu être relevée dans la survie à un an après censure des patients qui sont passés à un autre traitement, avec 32% vs 10%. Dans la survie globale des patients ainsi censurés, une tendance à une meilleure survie a été observée avec 8,5 vs 5,4 mois. Il n'est pas apparu de différence d'efficacité significative dans cette étude entre les deux doses de docétaxel de 100 mg/m² et 75 mg/m² mais une incidence plus forte d'effets secondaires sévères pour la dose de 100 mg/m², qui a même occasionné plus fréquemment un arrêt prématuré de l'étude. Avec cette dose, le G-CSF a été bien plus fréquemment utilisé.

Données cliniques sur le traitement du cancer de la prostate

Dans une étude de phase III, 1'008 patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique hormonorésistant ont été randomisés et traités soit par du docétaxel 75 mg/m² (i.v. toutes les 3 semaines pour 10 cycles), soit par du docétaxel 30 mg/m² (i.v. toutes les semaines pendant les 5 premières semaines de 5 cycles de 6 semaines), soit par de la mitoxantrone 12 mg/m² (i.v. toutes les 3 semaines pour 10 cycles). Les 3 groupes ont reçu, en plus, 5 mg de prednison/prednisolone p.o. deux fois par jour de manière continue. Les patients traités par le docétaxel toutes les 3 semaines ont montré une amélioration significative de la durée de survie, comparés à ceux qui avaient été traités par la mitoxantrone (18,9 vs 16,5 mois, $p=0,009$). Aucun avantage de survie significatif n'a été observé dans le groupe recevant le docétaxel chaque semaine (17,4 vs 16,5 mois, $p=0,362$).

Données cliniques sur le traitement du cancer de l'estomac

Une étude ouverte, multicentrique randomisée a été conduite pour évaluer la sécurité et l'efficacité du docétaxel pour le traitement de patients avec un adénocarcinome gastrique avancé, incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, qui ont eu ou non une résection gastrique et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable pour l'état avancé de leur maladie. Un total de 445 patients avec un KPS ≥ 70 (KPS: index de performances selon Kamofsky) ont été traités avec soit docétaxel (T) 75 mg/m² le premier jour) en combinaison avec cisplatine (C) 75 mg/m² le premier jour) et 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours) soit cisplatine (100 mg/m² le premier jour) et 5-fluorouracil (1000 mg/m² par jour pendant 5 jours).

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et de 4 semaines pour le bras CF. Le nombre moyen de cycles administrés aux patients était de 6 (variant de 1 à 16 cycles) pour le bras TCF comparé à une moyenne de 4 cycles (variant de 1 à 12 cycles) pour le bras CF. Le temps de progression (TTP: time to progression) était l'objectif principal (end point). Le temps de progression était prolongé de 3,7 à 5,6 mois en faveur du bras TCF, HR 1,47 (CI 95% 1,19, 1,83; $p<0,001$). La survie globale était aussi significativement prolongée de 8,6 à 9,2 mois en faveur du bras TCF, HR 1,29 (CI 95% 1,04, 1,60; $p=0,02$). Les taux de réponse globale étaient 36,7% pour le bras TCF vs. 25,4% pour le bras CF ($p=0,01$).

Données cliniques sur le traitement du carcinome de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie

Dans une étude de phase III (Tax 323), 358 patients souffrant d'un cancer de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL localement avancé et inopérable, avec un statut de performance WHO 0 ou 1, ont été randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients dans le bras du docétaxel ont reçu docétaxel (T) 75 mg/m² le premier jour, suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² le premier jour, suivi de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² par jour en perfusion continue pendant 5 jours. Les patients dans le bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² le premier jour, suivi de 5-fluorouracil (F) 1'000 mg/m² par jour pendant 5 jours (CF). Ce traitement a été administré toutes les 3 semaines durant 4 cycles, dans ce cas de réponse. A la fin de la chimiothérapie, avec un intervalle minimal de 4 semaines et maximal de 7 semaines, les patients dont la maladie n'a pas progressé reçoivent de la radiothérapie (RT) durant 7 semaines (PF/RT).

Un total de 70 Gy a été recommandé pour un régime accéléré et 74 Gy pour le schéma hyper fractionné.

La résection chirurgicale a été autorisée suite à la chimiothérapie, avant et après la radiothérapie. Les patients dans le bras TPF ont reçu des antibiotiques en prophylaxie avec ciprofloxacine 500 mg oralement, 2 fois par jour durant 10 jours. En commençant au jour 5 de chaque cycle ou équivalent.

Le critère d'évaluation primaire de cette étude, la survie sans progression (PFS), a été plus longue dans le bras TCF en comparaison avec le bras CF, $p=0,0042$ (PFS médian: 11,4 versus 8,3 mois respectivement), avec une durée globale médiane de suivi de 33,7 mois. La survie globale médiane fut aussi significativement plus longue en faveur du bras TCF en comparaison avec le bras CF (survie globale médiane: 18,6 vs 14,5 mois respectivement), avec une réduction du risque de mortalité de 28%, $p=0,0128$. Le taux de réponse à la chimiothérapie était de 67,8% pour TCF vs 53,6% pour CF ($p=0,006$).

Chimiothérapie d'induction suivie de chimio radiothérapie

Dans l'étude Tax324, 501 patients présentant un carcinome de l'épithélium pavimenteux au niveau ORL localement avancé et un statut de performance (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. Le critère d'évaluation primaire était la survie globale. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracil (F) 1'000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après un intervalle minimal de 3 semaines et inférieur à 8 semaines, tous les patients n'ayant pas présenté de progressions devaient recevoir une radiothérapie de 70 Gy pour 7 semaines. Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale, critère d'évaluation primaire, était significativement plus longue dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (70,6 mois versus 30,1 mois, $p=0,006$, RR = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et une survie global médian de 41,9 mois. La survie sans progression, critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71; 95% IC 0,56-0,90; $p=0,004$.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été déterminés chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20-115 mg/m², dans des essais de phase I. L'évolution des taux plasmatiques est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments.

Distribution:

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la valeur de C_{max} est de 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h * µg/ml. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. La valeur moyenne du volume de distribution à l'équilibre est de 113 l. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

КОПІЯ ВІРНА

Métabolisme/Élimination:

Le docétaxel est métabolisé par oxydation du groupement ester tertiaire butylique. Dans les 7 jours suivant la perfusion de docétaxel, 6% de la dose sont retrouvés dans les urines et 75% dans les fèces. 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des premières 48 heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé (environ 8%). Des essais *in vitro* suggèrent que des isoenzymes de la sous-famille du cytochrome P450-3A sont impliqués dans le métabolisme du docétaxel. Les demi-vies s'élèvent à $t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 36$ min et $t_{1/2\gamma} = 11,1$ h. La valeur moyenne de la clairance corporelle totale pour une dose de 100 mg/m² de docétaxel est égale à 21 l/h/m² (avec des variations interindividuelles d'environ 50%).

Cinétique pour certains groupes de patients:

Age et sexe: les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel sont indépendants de l'âge et du sexe.

Insuffisance hépatique: chez les patients (n = 23) présentant des valeurs de laboratoire élevées (ALAT, ASAT $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale et phosphatase alcaline $\geq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale), la clairance a diminué en moyenne de 27% (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Insuffisance rénale: les expériences manquent dans ce domaine.

Autres: la clairance du docétaxel n'est pas modifiée chez les patients présentant une rétention hydrique faible à modérée. Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Données précliniques

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO-K₁, ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

Remarques particulières

1 flacon de 20 mg/1 ml contient 395 mg d'éthanol anhydre.

1 flacon de 80 mg/4 ml contient 1,58 g d'éthanol anhydre.

1 flacon de 160 mg/8 ml contient 3,16 g d'éthanol anhydre.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour. Il est néanmoins préférable de ne pas mélanger Docetaxel Accord avec d'autres médicaments.

Conservation

Docetaxel Accord ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Remarque concernant le stockage

Docetaxel Accord doit être conservé à température ambiante (15-25°C) et à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

Après ouverture du flacon, celui-ci doit être utilisé immédiatement pour préparer la solution pour perfusion.

Remarques concernant la manipulation

Manipulation de cytostatiques:

Concernant la manipulation de Docetaxel Accord, la préparation de la solution pour perfusion et l'élimination des déchets toxiques, les recommandations pour l'utilisation des cytostatiques sont à suivre.

Préparation de la solution pour perfusion:

D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions aseptiques.

Plusieurs flacons perforables de Docetaxel Accord, concentré pour perfusion, peuvent être nécessaires pour préparer la dose utile au patient.

A l'aide d'une aiguille de calibre 21 (21G), prenez la quantité nécessaire de Docetaxel Accord concentré pour perfusion 20 mg/ml sous conditions aseptiques et à l'aide d'une seringue graduée. Éliminer ce qui reste du flacon, ne pas conserver le liquide restant.

Injectez en une seule fois le volume nécessaire du concentré pour perfusion dans une poche pour perfusion sans PVC (PE/PP) ou bouteille en polyéthylène de 250 ml, contenant soit une solution de glucose à 5%, soit une solution de NaCl à 0,9%.

Dans les cas où une dose de docétaxel supérieure à 160 mg est nécessaire, utiliser un plus grand volume de perfusion de base, de sorte qu'une concentration de 0,74 mg/ml de docétaxel ne soit pas dépassée.

Mélanger le contenu de la poche ou de la bouteille de perfusion manuellement en agitant d'avant en arrière.

Une fois ajoutée dans la poche de perfusion comme recommandé, la solution est stable pendant 6 heures (si conservée en-dessous de 25 °C). Elle devrait être utilisée dans les 6 heures comprenant l'heure d'administration de la perfusion i.v. sous des conditions d'éclairage normal.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion, préparée comme recommandé, a été démontrée pendant 48 h à 2-8 °C dans des poches de perfusion qui ne contiennent pas de PVC (PE/PP).

La solution de perfusion de docétaxel est super saturée, c'est pourquoi elle peut cristalliser au fil du temps.

Comme pour tout produit prévu pour une administration parentérale, la solution de perfusion de Docetaxel Accord doit être vérifiée visuellement avant l'administration, de sorte que les solutions présentant un précipité puissent être éliminées.

Numéro d'autorisation

66815 (Swissmedic).

Présentation

Flacon perforable à 20 mg/1 ml: 1 (A)

Flacon perforable à 80 mg/4 ml: 1 (A)

Flacon perforable à 160 mg/8 ml: 1 (A)

Titulaire de l'autorisation

Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

Mise à jour de l'information

Mai 2019.

КОПІЯ ВІРНА

87

Docetaxel Accord®

Zusammensetzung

Wirkstoff: Docetaxelum.

Hilfsstoffe: Polysorbatum 80, Ethanolum anhydricum, Acidum citricum anhydricum.

1 Durchstechflasche mit 20 mg/1 ml enthält 395 mg wasserfreien Ethanol.

1 Durchstechflasche mit 80 mg/4 ml enthält 1,58 g wasserfreien Ethanol.

1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml enthält 3,16 g wasserfreien Ethanol.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Durchstechflaschen zu 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml und 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Konzentrat ist eine klare, blassgelbe bis bräunlich gelbe Lösung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Docetaxel Accord ist indiziert bei:

Brustkrebs:

- in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid zur adjuvanten Therapie von operablem, nodal-positivem Brustkrebs.
- in Kombination mit Trastuzumab nach einer Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC→TH) oder Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Carboplatin (TCH) zur adjuvanten Therapie von operablem Brustkrebs mit HER2 überexprimierenden Tumoren.
- in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs (First-Line-Chemotherapie).
- als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer anderen Chemotherapie (Second-Line-Chemotherapie).
- in Kombination mit Trastuzumab zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs mit HER2 überexprimierenden Tumoren bei Patientinnen, die noch keine

КОПІЯ ВІРНА



Chemotherapie gegen ihre metastasierende Erkrankung erhalten haben.

- in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer anderen Chemotherapie mit Anthrazyklin.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom:

- in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (First-Line-Chemotherapie).

- als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer anderen Chemotherapie (Second-Line-Chemotherapie).

Prostatakarzinom:

In Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung von hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom.

Adenokarzinom des Magens:

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens einschliesslich der gastroösophagealen Übergangszone bei Patienten, die eine oder keine Magenresektion gehabt und keine vorherige Chemotherapie gegen den fortgeschrittenen Zustand ihrer Krankheit erhalten haben.

Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich:

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur neoadjuvanten Behandlung von lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich.

Dosierung/Anwendung

Docetaxel Accord darf nur von Ärzten mit Erfahrung in zytostatischer Chemotherapie angewendet werden.

КОПІЯ ВІРНА



Docetaxel muss als 1-stündige i.v. Infusion alle 3 Wochen verabreicht werden (siehe «Sonstige Hinweise», Hinweise für die Handhabung).

Prämedikation:

Aufgrund der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen müssen Patienten vor allem während der ersten und zweiten Docetaxel-Infusion streng überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Soweit dies nicht kontraindiziert ist, können durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad der Flüssigkeitsretention als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden.

Brustkrebs, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Adenokarzinom des Magens und Plattenepithelkarzinom im HNO-

Bereich: Als Kortikosteroid kann z.B. Dexamethason in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg zweimal täglich) verabreicht werden, und zwar über 3 Tage ab dem Tag vor der Docetaxel-Infusion.

Prostatakarzinom: Aufgrund der gleichzeitigen Einnahme von Prednison/Prednisolon beträgt die empfohlene Dosierung z.B. 8 mg Dexamethason p.o. jeweils 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion.

Brustkrebs:

Adjuvante Therapie:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m², verabreicht eine Stunde nach 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid, alle 3 Wochen während 6 Zyklen.

Für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren, beträgt die empfohlene Docetaxeldosis:

- AC→TH: 60 mg/m² Doxorubicin (A) i.v. in Kombination mit 600 mg/m² Cyclophosphamid (C) i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen. 3 Wochen nach dem letzten AC-

Zyklus werden am 1. Tag des 5. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab (H) verabreicht (als 90-minütige i.v. Infusion), gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) wöchentlich ab dem 8. Tag des 5. Zyklus und 100 mg/m² Docetaxel (T) (als 1-stündige i.v. Infusion) am 2. Tag des 5. Zyklus und dann bei allen verbleibenden Zyklen alle 3 Wochen am 1. Zyklustag (insgesamt 4 Zyklen mit Docetaxel).

- TCH: 75 mg/m² Docetaxel (T) in Kombination mit Carboplatin (C) mit einer AUC

КОПІЯ ВІРНА



90

von 6 mg/ml/Min alle 3 Wochen. Trastuzumab (H) wird wöchentlich gemäss folgendem Schema verabreicht: am 1. Tag des 1. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab als Ladedosis, am 2. Tag gefolgt von 75 mg/m² Docetaxel und Carboplatin mit einer AUC von 6 mg/ml/Min, anschliessend jeweils am 8. und 15. Tag 2 mg/kg Trastuzumab. Ab dem 2. bis zum 6. Zyklus werden am 1. Tag 75 mg/m² Docetaxel gefolgt von Carboplatin mit einer AUC von 6 mg/ml/Min und 2 mg/kg Trastuzumab verabreicht. Dann folgen jeweils am 8. und 15. Tag 2 mg/kg Trastuzumab.

Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und während 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung werden alle 3 Wochen 6 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) verabreicht.

Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 100 mg/m² als Monotherapie und 75 mg/m² als Kombinationstherapie mit 50 mg/m² Doxorubicin, alle 3 Wochen.

In Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 100 mg/m² alle 3 Wochen mit wöchentlicher Verabreichung von Trastuzumab. Die erste Docetaxel-Infusion wird am Tag nach der ersten Gabe von Trastuzumab verabreicht. Die folgenden Docetaxel-Behandlungen werden unmittelbar nach dem Abschluss der Trastuzumab-Infusion verabreicht, falls die vorangegangene Gabe von Trastuzumab gut vertragen wurde.

In Kombination mit Capecitabin beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m² alle drei Wochen. Capecitabin wird in einer Dosis von 1'250 mg/m² zweimal täglich oral (innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause.

Die Berechnung der Anzahl Filmtabletten Capecitabin erfolgt entsprechend der Fachinformation von Capecitabin.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom:

Bei Patienten, die nicht chemotherapeutisch vorbehandelt sind, beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m² gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30-60 Min. alle 3 Wochen. Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika und eine der Verabreichung von Cisplatin angemessene Hydratation erhalten. Nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie wird eine Docetaxeldosis von 75 mg/m² als Monotherapie alle 3 Wochen empfohlen.

Prostatakarzinom:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m² alle 3 Wochen. Es werden kontinuierlich zweimal täglich 5 mg Prednison/Prednisolon oral verabreicht.

КОПІЯ ВІРНА



Adenokarzinom des Magens:

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m^2 , gefolgt von 75 mg/m^2 Cisplatin als 1- bis 3-stündige Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von 750 mg/m^2 5-Fluorouracil pro Tag als Dauerinfusion über 5 Tage, beginnend nach Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt. Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika sowie eine der Verabreichung von Cisplatin angemessene Hydratation erhalten. Zur Verringerung des Hämatoxizitätsrisikos sollte prophylaktisch G-CSF gegeben werden (siehe «Dosisanpassung während der Behandlung»).

Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich:

Die Patienten müssen mit Antiemetika prämediziert sowie (vor und nach der Verabreichung von Cisplatin) angemessen hydratisiert werden. Zur Abschwächung des Hämatoxizitätsrisikos kann eine G-CSF-Prophylaxe erfolgen. Sämtliche Studienteilnehmer erhielten prophylaktisch Antibiotika.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiotherapie

Die empfohlene Docetaxeldosis beträgt 75 mg/m^2 , gefolgt von 75 mg/m^2 Cisplatin als 1-stündige Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von 750 mg/m^2 5-Fluorouracil pro Tag als Dauerinfusion über 5 Tage, beginnend nach Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird über vier Zyklen alle drei Wochen verabreicht. Nach der Chemotherapie sollten Patienten (wenn möglich) operiert werden und eine Radiotherapie erhalten.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie

Zur Induktionstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-

Bereich (technisch nicht resektabel, geringe Wahrscheinlichkeit für chirurgische Heilung bzw. Organerhaltung) beträgt die empfohlene Docetaxeldosis 75 mg/m^2 als 1-stündige i.v. Infusion, gefolgt von 100 mg/m^2 Cisplatin als 30-minütige bis 3-stündige i.v. Infusion (beide nur am 1. Tag), gefolgt von $1'000 \text{ mg/m}^2$ 5-Fluorouracil täglich als Dauerinfusion vom 1. bis 4. Tag. Dieses Schema wird in 3 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht. Anschliessend an die Chemotherapie müssen Patienten eine Radiotherapie und gemäss Calvert-Formel dosiertes Carboplatin erhalten (Radiochemotherapie). Informationen zur Dosisanpassung von Cisplatin und 5-Fluorouracil sind der Fachinformation für das jeweilige Präparat zu entnehmen.

Dosisanpassung während der Behandlung:

Docetaxel darf erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1'500 \text{ Zellen/mm}^3$ beträgt. Patienten, bei denen sich im vorhergehenden Zyklus Neutropenie und Fieber entwickeln, sollten in allen folgenden Zyklen G-CSF erhalten. Da schon im Laufe des 1. Zyklus eine Neutropenie auftreten kann, sollte G-CSF unter Berücksichtigung des Neutropenierisikos der Patienten und der aktuellen Empfehlungen gegeben werden.

КОПІЯ ВІРНА



Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin/(Cyclophosphamid):

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Docetaxel (als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin/(Cyclophosphamid)) eine fiebrige Neutropenie, eine Neutropenie mit Neutrophilenzahl <500 Zellen/mm³ über einen Zeitraum von mehr als einer Woche, schwere oder wiederholte Hautveränderungen oder schwere neurosensorische Symptome zeigen, muss die Docetaxeldosis von 100 auf 75 mg/m² bzw. von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Bleiben die unerwünschten Wirkungen auch bei 60 mg/m² erhalten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Im Falle einer zweiten Episode von fiebriger Neutropenie oder Infektion sollten die Patienten weiter prophylaktisch G-CSF erhalten, während die Docetaxeldosis von 100 auf 75 mg/m² (bei AC→TH) zu reduzieren ist. Im Falle einer TCH-Therapie wird die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² herabgesetzt. Auch bei Patienten mit einer Stomatitis 3. oder 4. Grades sollte die Docetaxeldosis bei einer AC→TH-Therapie von 100 auf 75 mg/m² und bei einer TCH-Therapie von 75 auf 60 mg/m² herabgesetzt werden.

In Kombination mit Cisplatin:

Mit der Kombinationstherapie Docetaxel + Cisplatin behandelte Patienten, deren tiefste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei $<25'000$ Zellen/mm³ lag und bei denen eine fiebrige Neutropenie oder schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizität auftraten, muss die Docetaxeldosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m² verringert werden. Bezüglich der Cisplatin-Dosisanpassung siehe die entsprechende Fachinformation.

In Kombination mit Capecitabin:

Je nach Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (Toxizitätskriterien 1-4 gemäss National Cancer Institute of Canada) werden für Docetaxel folgende Dosismodifikationen empfohlen (zur Dosisanpassung von Capecitabin siehe die Fachinformation von Capecitabin).

Auftreten einer Grad-1-Toxizität: Behandlung in der ursprünglichen Dosierung und ohne Unterbrechung fortführen.

Erstes Auftreten einer Grad-2-Toxizität: Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf Grad 0-1. Dann Behandlung mit 100% der Startdosis Docetaxel fortsetzen.

Erstes Auftreten einer Grad-3-Toxizität oder zweites Auftreten derselben Grad-2-Toxizität: Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf Grad 0-1. Dann Behandlung mit 55 mg/m² Docetaxel fortsetzen.

Erstes Auftreten einer Grad-4-Toxizität, zweites Auftreten derselben Grad-3-Toxizität oder drittes Auftreten derselben Grad-2 Toxizität: Behandlung endgültig abbrechen.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Um das Risiko einer komplizierten Neutropenie zu vermindern, sollte G-CSF verabreicht werden. Kommt es trotz Gabe von G-

КОПІЯ ВІРНА



CSF zu fieberiger Neutropenie, anhaltender Neutropenie oder einer neutropenischen Infektion, muss die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Treten anschliessend Episoden komplizierter Neutropenie auf, muss die Docetaxeldosis von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer Grad-4-Thrombozytopenie muss die Docetaxeldosis von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Patienten sollten nicht mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis die Neutrophilenzahl wieder >1'500 Zellen/mm³ und die Blutplättchen Zahl >100'000 Zellen/mm³ erreicht haben. Bleibt diese Toxizität bestehen, muss die Behandlung abgebrochen werden. Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von gastrointestinaler Toxizität bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden:

Toxizität	Dosisanpassung
Diarrhoe Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.
Diarrhoe Grad 4	1. Episode: Reduktion der Docetaxel- und der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Abbruch der Therapie.
Stomatitis Grad 3	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%. 2. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU in allen folgenden Zyklen. 3. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.
Stomatitis Grad 4	1. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU in allen folgenden Zyklen. 2. Episode: Reduktion der Docetaxeldosis um 20%.

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-FU siehe die entsprechenden Fachinformationen.

Spezielle Dosierungsanweisungen:

Patienten mit Leberinsuffizienz: Nach pharmakokinetischen Daten zu Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasenwerte (ALAT und/oder ASAT) das 1,5-fache des oberen Normwerts (ONW) und deren alkalische Phosphatasen das 2,5-fache des ONW überschreiten, 75 mg/m². Bei Patienten, deren Serumbilirubinwert über dem ONW liegt und/oder deren Transaminasenwerte (ALAT und ASAT) mehr als das 3,5-fache der ONW und die alkalische Phosphatase mehr als das 6-fache des ONW betragen, darf eine Docetaxel-Monotherapie nur bei strengster Indikationsstellung in Betracht gezogen werden. Es liegen keine Daten für eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Docetaxel kontraindiziert, da für diese Patientenkategorie keine klinischen Daten vorliegen (siehe «Pharmakokinetik», «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Patienten mit Niereninsuffizienz: Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche: Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in der Pädiatrie wurden nicht untersucht.

Ältere Patienten: Anhand der in einem grossen Kollektiv erhobenen pharmakokinetischen Daten ergibt sich keine spezielle Notwendigkeit für Dosisanpassungen bei älteren Patienten. Aber weil unerwünschte Wirkungen häufiger auftreten, sollten ältere Patienten, die mit Docet

КОПІЯ ВІРНА



axel Accord in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt werden, sorgfältig überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kontraindikationen

Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber Taxoiden (Docetaxel) oder Polysorbat 80. Patienten mit einer Neutrophilenzahl von $<1'500$ Zellen/mm³.

Schwangerschaft und Stillzeit.

Schwere Leberinsuffizienz.

Werden andere Arzneimittel mit Docetaxel kombiniert, so sind die für diese Arzneimittel geltenden Kontraindikationen gleichermassen zu beachten.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Zur Prävention von Flüssigkeitsretention und Überempfindlichkeitsreaktionen wird eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid empfohlen, soweit dies nicht kontraindiziert ist (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Überempfindlichkeitsreaktionen: Wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen müssen die Patienten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Docetaxel streng überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können wenige Minuten nach Beginn einer Docetaxel-Infusion auftreten. Aus diesem Grund muss die medizinische Ausrüstung zur Behandlung von Blutdruckabfall und Bronchospasmen bereitliegen.

Überempfindlichkeitsreaktionen fielen gewöhnlich mild bis mittelschwer aus. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot und Arzneimittelfieber oder Schüttelfrost.

Geringfügige Symptome wie Rötung oder lokalisierte Hautreaktionen rechtfertigen keinen Therapieabbruch.

Bei Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet, darunter ein generalisiertes Exanthem/Erythem, Hypotonie mit Abfallen des arteriellen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg, Bronchospasmus oder in sehr seltenen Fällen Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang. Derartige Reaktionen erfordern das sofortige Absetzen von Docetaxel und die Einleitung einer symptomatischen Behandlung.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen manifestierten sich bei 5,3% der mit Docetaxel behandelten Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, und bei 22,4% der Patienten, die keine Prämedikation erhalten hatten. Diese Reaktionen bildeten sich nach Abbruch der Infusion und einer geeigneten Therapie zurück. Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, sollten nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

Patienten, bei denen bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel aufgetreten ist, können eine potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktion auf Docetaxel entwickeln.

Flüssigkeitsretention: Bei Patienten, die mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² behandelt worden waren, betrug die mittlere kumulative Dosis bei Abbruch der Behandlung mehr als 1'000 mg/m² und die mittlere Rückbildungsdauer 16,4 Wochen (Spanne von 0-42 Wochen).

Eine mittelschwere bis schwere Flüssigkeitsretention tritt bei Patienten mit Prämedikation (mittlere kumulative Dosis: 818,9 mg/m²) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (mittlere kumulative Dosis: 489,7 mg/m²) verzögert auf. Bei einigen Patienten wurde s

КОПІЯ ВІРНА



ie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet. Die Flüssigkeitsretention ging nicht mit akuten Episoden von Oligurie oder Hypotonie einher. Über ein Lungenödem aufgrund von Flüssigkeitsretention wurde nur selten berichtet. Patienten mit schwerer Flüssigkeitsretention wie Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites müssen streng überwacht werden.

Hämatotoxizität: Neutropenie ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Docetaxel. Das Blutbild sämtlicher mit Docetaxel behandelter Patienten muss streng überwacht werden. Patienten dürfen erst dann einen erneuten Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1'500 Zellen pro mm³ erholt hat. Angaben zur Dosisreduktion in anschließenden Therapiezyklen und zu angemessenen symptomatischen Massnahmen finden sich unter «Dosierung/Anwendung».

Bei Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und/oder eine neutropenische Infektion seltener auf, wenn prophylaktisch G-CSF verabreicht wurde.

Bei der Gabe von Docetaxel in Kombination mit Krebstherapien, die bekanntermassen mit sekundären malignen Primärtumoren assoziiert sind, wurden sekundäre maligne Primärtumoren beobachtet. Sekundäre Primärtumoren wurden definiert als neuer Primärtumor bei einer Person, die in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatte. Sekundäre maligne Primärtumoren (insbesondere akute myeloische Leukämie oder AML, myelodysplastisches Syndrom, Non-Hodgkin-Lymphom und Nierenkrebs) können mehrere Monate oder Jahre nach der Behandlung mit Docetaxel auftreten. Die Patienten müssen auf sekundäre maligne Primärtumoren hin überwacht werden.

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 83 Monaten trat bei 3 von 744 mit TAC behandelten Patientinnen (0,4%) und bei 1 von 736 mit 5-FU/Doxorubicin/Cyclophosphamid behandelten Patientinnen (0,1%) eine AML auf.

Starke

CYP3A4-

Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Docetaxel Accord und starken CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol sollte vermieden werden.

Ältere Patienten: Von den 221 Patienten, die im Rahmen der klinischen Magenkrebsstudie mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, waren 54 Patienten 65 Jahre alt oder älter, 2 davon über 75 Jahre alt. Die Anzahl der über 65-jährigen Studienteilnehmer reichte nicht aus, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten. Allerdings war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Folgende unerwünschte Wirkungen (aller Grade) traten bei +65-jährigen Patienten mindestens 10% häufiger auf als bei jüngeren: Lethargie, Stomatitis, Diarrhoe, febrile Neutropenie und neutropenische Infektion. Ältere mit TCF behandelte Patienten sollten streng überwacht werden.

Mit 5,5% bzw. 6,6% war der Anteil älterer Patienten bei AC→TH- bzw. TCH-Behandlungen zu niedrig, um Aussagen über altersbedingte (<65-jährig gegenüber ≥65-jährig) unerwünschte Wirkungen machen zu können.

Leberinsuffizienz: Bei mit 100 mg/m² Docetaxel behandelten Patienten, deren Transaminasenwerte (ALAT und/oder ASAT) das 1,5-fache des oberen Normwerts (ONW) und die alkalische Phosphatase das 2,5-fache des ONW überschreiten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen wie toxizitätsbedingter Tod einschliesslich Sepsis und gastrointestinaler Blutungen mit möglichem letalem Ausgang, fiebrige Neutropenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Stomatiti

КОПІЯ ВІРНА



s und Asthenie. Daher wird für solche Patienten eine Dosis von 75 mg/m² Docetaxel empfohlen. Bei Patienten, deren Serumbilirubin über dem ONW liegt und/oder deren Transaminasenwerte (ALAT und ASAT) mehr als das 3,5-fache des ONW und deren alkalische Phosphatase mehr als das 6-fache des ONW betragen, sollte eine Docetaxel-Monotherapie nur bei strengster Indikationsstellung erfolgen. Vor jedem Behandlungszyklus muss ein vollständiger Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Es liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Docetaxel kontraindiziert (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Kontraindikationen»).

Der Ethanolgehalt in der Durchstechflasche Docetaxel Accord sollte bei der Verabreichung an Patienten mit Leberinsuffizienz beachtet werden (siehe «Zusammensetzung»).

Nervensystem: Das Auftreten schwerer peripherer Neurotoxizität erfordert eine Dosisreduktion (siehe «Dosierung/Anwendung»). Leichte bis mittelschwere neurosensorische Symptome sind gekennzeichnet durch Parästhesie, Dysästhesie oder Schmerzen einschliesslich eines brennenden Gefühls. Neuromotorische Manifestationen äussern sich hauptsächlich durch Schwäche. Daten hinsichtlich der Rückbildung dieser Störungen liegen für 35,3% der Patienten vor, bei denen sich infolge der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² neurotoxische Manifestationen zeigten. Diese Reaktionen bildeten sich innerhalb von 3 Monaten spontan zurück. Nach der Verabreichung von Docetaxel wurden in seltenen Fällen Krämpfe oder vorübergehende Bewusstlosigkeit beobachtet. Diese Reaktionen treten manchmal während der Infusion auf.

Reaktionen des Gastrointestinaltrakts: Es werden Vorsichtsmassnahmen für neutropenische Patienten empfohlen, bei denen ein besonderes Risiko gastrointestinaler Komplikationen besteht. Es kann sich jederzeit eine Enterokolitis entwickeln und vom ersten Tag ihres Auftretens an zum Tode führen. Die Patienten sollten genau überwacht werden im Hinblick auf frühe Anzeichen einer schwerer gastrointestinalen Toxizität, wie frühzeitige abdominale Schmerzen und Empfindlichkeit, Fieber, Diarrhoe, mit oder ohne Neutropenie. Diese Symptome müssen beurteilt und schnell behandelt werden.

Kardiotoxizität: Herzinsuffizienz wurde bei Patienten beobachtet, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten, vor allem nach einer Chemotherapie mit einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin). Sie kann mittelschwer bis schwerwiegend sein und unter Umständen einen letalen Ausgang haben (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Ventrikuläre Arrhythmien einschliesslich Tachykardien (mitunter tödliche) wurden bei Patienten gemeldet, die mit Docetaxel in Kombination mit Therapien wie Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid behandelt wurden (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»).

Es wird eine grundlegende kardiale Beurteilung empfohlen.

Fordern Sie die Patienten auf, einen unregelmässigen und/oder beschleunigten Herzschlag, schwere Kurzatmigkeit, Schwindel und/oder Ohnmacht mitzuteilen.

Augenleiden: Bei Patienten, die mit Docetaxel und anderen Taxanen behandelt wurden, wurde von zystoiden Makulaödem (ZMÖ) berichtet. Patienten, bei denen eine Veränderung der Sehkraft auftritt, sollten sich rasch einer umfassenden ophthalmologischen Untersuchung unterziehen. Im Falle einer ZMÖ-Diagnose sollte die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen und eine geeignetere Behandlung eingeleitet werden.

Hilfsstoffe: Der Ethanolgehalt in Docetaxel Accord (siehe «Zusammensetzung») kann für Patienten, die am Alkoholismus leiden, schwerwiegende Folgen haben und sollte auch bei schw

КОПІЯ ВІРНА



angeren und stillenden Frauen, Kindern und Patientengruppen mit erhöhtem Risiko, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epileptikern, beachtet werden.

Die möglichen Auswirkungen auf das Zentralnervensystem müssen beachtet werden.

Der Ethanolgehalt kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen.

Der Ethanolgehalt kann die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Interaktionen

In-vitro-

Studien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Docetaxel durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen modifiziert werden kann, die CYP3A induzieren/hemmen (z.B. Ketokonazol, Erythromycin) oder durch dieses Isoenzym metabolisiert werden (z.B. Ciclosporin, das eine kompetitive Hemmung verursachen kann).

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Hemmern: Im Fall einer kombinierten Behandlung mit einem CYP3A4-Hemmer können die mit Docetaxel im Zusammenhang stehenden unerwünschten Wirkungen aufgrund des reduzierten Stoffwechsels verstärkt auftreten. Ist eine gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer (Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) unumgänglich, muss eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen. Zudem ist eine Anpassung der Docetaxel Accord-Dosis bei der Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer empfohlen.

In einer pharmakokinetischen Studie mit 7 Patienten führte die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol zu einer signifikanten Verringerung der Docetaxel-Clearance um 49%.

Capecitabin: Eine Phase-I-Studie belegte, dass sich Capecitabin und Docetaxel in ihrer Pharmakokinetik nicht beeinflussen.

Es sind keine weiteren klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Docetaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt worden.

Die Plasmaproteinbindung von Docetaxel ist hoch (>95%). *In-vitro*-Wechselwirkungsstudien mit stark plasmaproteingebundenen Substanzen (z.B. Erythromycin, Diphenhydramin, Propranolol, Propafenon, Phenytoin, Salicylate, Sulfamethoxazol und Natriumvalproat) zeigten keinen Einfluss auf die Plasmaproteinbindung von Docetaxel. Dexamethason wirkte sich nicht stärker auf die Plasmaproteinbindung von Docetaxel aus, und Docetaxel beeinflusste die Plasmaproteinbindung von Digitoxin nicht.

Es gab keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Docetaxel und Cisplatin.

Daten aus der Literatur und die Ergebnisse einer spezifischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie liessen keinen Einfluss von Doxorubicin auf das pharmakokinetische Profil von Docetaxel erkennen.

Es wurde kein Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

Bei Patienten, die gleichzeitig als Hemmer oder Substrate von Zytochrom P450 bekannte Proteasehemmer (z.B. Ritonavir) erhalten, muss Docetaxel mit Vorsicht verabreicht werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Docetaxel ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

КОПІЯ ВІРНА



Präklinische Studien zeigen, dass Docetaxel bei Ratten und Kaninchen embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fertilität herabsetzt. Es gibt keine Studien über die Anwendung von Docetaxel bei Schwangeren. Wie andere zytotoxisch wirkende Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fetus führen; daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, müssen eine Schwangerschaft unbedingt verhindern. Während der Behandlung und mindestens während drei Monaten nach deren Beendigung müssen wirksame Verhütungsmassnahmen ergriffen werden. Sollte dennoch eine Schwangerschaft eintreten, ist der behandelnde Arzt umgehend zu informieren.

Docetaxel ist zwar eine lipophile Substanz, aber es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übertritt. Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen auf den Säugling darf während der Behandlung mit Docetaxel nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Angesichts seiner unerwünschten Wirkungen kann Docetaxel die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten daher vor den möglichen Folgen der unerwünschten Wirkungen der Docetaxel-Behandlung gewarnt werden. Ferner dürfen sie keine Fahrzeuge fahren oder Maschinen benutzen, wenn diese Wirkungen auftreten. Der Ethanolgehalt in der Durchstechflasche Docetaxel Accord kann die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Von den mit Docetaxel als Monotherapie behandelten Patienten erhielten 1'312 Patienten 100 mg/m² und 121 Patienten 75 mg/m² Docetaxel. In Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) erhielten 258 Patienten Doxorubicin, 406 Cisplatin, 92 Trastuzumab, 255 Capecitabin, 332 Prednison/Prednisolon, 744 Doxorubicin/Cyclophosphamid, und 395 Cisplatin/5-Fluorouracil. 859 Patienten (Kopf und Hals) erhielten Cisplatin/5-Fluorouracil.

Neutropenie ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Docetaxel. Sie ist reversibel, und diese Toxizität ist nicht kumulativ. Die tiefste Neutrophilenzahl wird im Mittel nach 7 Tagen erreicht, aber dieser Zeitraum kann nach intensiver zytostatischer Vorbehandlung auch kürzer ausfallen. Die mittlere Dauer einer schweren Neutropenie (<500 Zellen/mm³) beträgt 7 Tage. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen wird wie folgt angegeben: sehr häufig (≥10%), häufig (≥1,0%, <10%), gelegentlich (≥0,1%, <1,0%), selten (≥0,01%, <0,1%), sehr selten (<0,01%).

Infektionen und Infestationen

Sehr häufig: Infektionen (11-20%; G3/4: 5-6% einschliesslich Sepsis und Pneumonie; mit tödlichem Ausgang: 2%).

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Nasopharyngitis (15%).

In Kombination mit Capecitabin:

КОПІЯ ВІРНА



Häufig: Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen des Urogenitaltraktes, neutropenische Sepsis.

<2%: Infektionen der unteren Atemwege, Pharyngitis, Otitis media, Sepsis, Bronchopneumonie.

Gutartige, bösartige und unspezifische Tumoren (einschl. Zysten und Polypen)

Einzelfälle: Sekundäre maligne Primärtumoren (siehe «Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen»).

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Gelegentlich: akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Monotherapie:

Sehr häufig: Neutropenie (81-97%; G3/4: 54-76%), Anämie (90-93%; G3/4: 3,2-11%), Neutropenie mit Fieber (8-12%), Thrombozytopenie (8-10%; G3/4: 0,2-2%).

Häufig: Blutungen.

Selten: Blutungen mit G3/4 Thrombozytopenie.

Sehr selten: disseminierte intravasale Gerinnung (DIG).

In Kombination mit Capecitabin, Cisplatin/5FU oder AC→TH:

Sehr häufig: Thrombozytopenie (26-38%; G3/4: 1,2-7,7%).

Häufig: Abnahme des Prothrombinwertes.

TCH:

Sehr häufig: Leukozytopenie (83%; G3/4: 48%), Thrombozytopenie (63,2%; G3/4: 5,4%).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen (3-26%; G3/4: 1,4-5%).

Selten: anaphylaktischer Schock.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock mit Todesfolge bei Patienten, die eine Prämedikation erhielten.

AC→TH oder TCH:

Häufig: Rhinitis.

In Kombination mit Capecitabin:

Häufig: Rückenschmerzen 7% (G>3/4: 1%).

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Rückenschmerzen 10% (alle Grade).

Einzelfälle: Überempfindlichkeitsreaktion.

КОПІЯ ВІРНА



Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Anorexie (17-19%; G3/4: 2%).

Vereinzelte Fälle: Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie.

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Gewichtszunahme oder -verlust (6,6-15%; G3/4: 0,1-0,3%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Hyperglykämie (58%; G3/4: 6%).

Häufig: Dehydratation, Gewichtsverlust.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Sehr häufig: Anorexie (15-45%; G3/4: 0,6-10,4%).

Psychiatrische Erkrankungen

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Schlaflosigkeit (11%), Anorexie (AC→TH: 19%; G3/4: 0,5%; TCH: 21%; G3/4: 0,5%).

In Kombination mit Capecitabin:

Häufig: Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: neurosensorische Störungen (24-50%; G3: 1-4%), neuromotorische Störungen (4-14%; G3/4: bis 4%).

Häufig: Geschmacksstörung.

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Häufig: neurokortikale und neurozerebellare Störungen.

Gelegentlich: Synkope, Somnolenz.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (21%), Geschmacksstörung (14%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Geschmacksveränderungen (18%; G3/4: 1%).

Häufig: Schwindel, Benommenheit (ohne Schwindel), Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Polyneuropathie.

<2%: Geruchstäuschung, Sedierung, Ataxie, Migräne, Synkope, Neuralgie.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: sensorische Neuropathie (30-45%; G3/4: 0,6-1,9%), Geschmacksveränderungen (27-30%), Kopfschmerzen (15-16%; G3/4: 0,3-0,6%). *Häufig:* Schwindel, motorische Neuropathie.

КОПІЯ ВІРНА



Augenerkrankungen

Selten: Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis, Tränenkanal-Verschluss mit übermässigem Tränen. Bei Patienten, die mit Docetaxel sowie mit anderen Taxanen behandelt wurden, wurde von zystoiden Makulaödemen (ZMÖ) berichtet.

Sehr selten: reversible Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) während der Infusion in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen.

In Kombination mit Prednison/Prednisolon, Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Häufig: Tränenfluss, Konjunktivitis bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.

In Kombination mit Trastuzumab

Sehr häufig: Tränenfluss (21%), Konjunktivitis (12%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Tränenfluss (12%).

Häufig: Konjunktivitis, Augenreizung.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Häufig: Konjunktivitis.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Tränenfluss (10-21%; G3/4: 0,3%).

Häufig: Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Ototoxizität, Hörstörungen, Hörverlust.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Häufig: verändertes Hörvermögen.

Herzerkrankungen

Es wurde über Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuritis, Perikarditis, Aszites und Gewichtszunahme berichtet. Periphere Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten, können sich dann weiter ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Häufigkeit und Schwere der Flüssigkeitsretention hängen von der insgesamt verabreichten Docetaxeldosis und der Prämedikation ab (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Insgesamt entwickelten 26 Patienten der TAC-Gruppe innerhalb des Studienzeitraums kongestive Herzerkrankungen (CHF, *Congestive Heart Failure*), in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Aufgrund von CHF-Ereignissen verstarben 2 Patienten der TAC-Gruppe und 4 Patienten der FAC-Gruppe. In der TAC-Gruppe besteht während des ersten Jahres ein höheres Risiko, eine CHF zu entwickeln.

Sehr häufig: Ödeme (25-64%; schwer: 1-7%).

Häufig: Herzrhythmusstörungen/Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie.

Gelegentlich: Herzinsuffizienz.

КОПІЯ ВІРНА



Selten: Venöse Thromboembolien, Myokardinfarkt.

In Kombination mit Doxorubicin, Capecitabin, Prednison/Prednisolon, Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Herzinsuffizienz (14%; G3/4: 3%; mit letalem Ausgang: 0,5%) bei Doxorubicin; Vasodilatation (20%; G3/4: 0,9%) bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.

Häufig: Herzinsuffizienz bei Prednison/Prednisolon und Doxorubicin/Cyclophosphamid; Flus h, Thrombophlebitis bei Capecitabin.

Gelegentlich: Phlebitis, Lymphödeme bei Doxorubicin/Cyclophosphamid.

In Kombination mit Therapien wie Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid:

Häufigkeit unbekannt: ventrikuläre Arrhythmien, einschliesslich Tachykardien, manchmal mit tödlichem Verlauf.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Lymphödeme (11%).

Häufig: Symptomatische Herzinsuffizienz.

AC→TH oder TCH:

Häufig: Linksherzfunktionsstörungen, Palpitationen, Sinustachykardie, Hypotonie.

Auf 3 Jahre beträgt die kumulierte Inzidenz aller symptomatischen Herzereignisse 2,36% bzw. 1,16% im AC→TH- bzw. TCH-Arm (gegenüber 0,52% im Kontrollarm mit AC-T).

Auf 3 Jahre beträgt die kumulierte Inzidenz von CHF-Ereignissen 3. oder 4. Grades 1,9% bzw. 0,4% im AC→TH- bzw. TCH-Arm (gegenüber 0,3% im Kontrollarm mit AC-T).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Dyspnoe (16%; G3/4: 3%).

Selten: Akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, respiratorische Insuffizienz, Lungenfibrose, Pneumonie, Wiederaufflammen strahleninduzierter Reaktionen, manchmal mit letalem Ausgang. Strahlenpneumonitis bei Patienten, die parallel eine Bestrahlungstherapie erhalten.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Epistaxis (18%), pharyngolaryngeale Schmerzen (16%), Husten (13%), Rhinorrhö (12%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Halsentzündung (11%; G3/4: 2%).

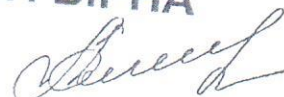
Häufig: Husten, Epistaxis, Rhinorrhö, Brustschmerzen.

AC→TH oder TCH:

Häufig: Husten (3-6%, G3/4: 0,2%).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

КОПІЯ ВІРНА



Sehr häufig: Stomatitis (25-42%; G3/4: 2-5%), Diarrhoe (12-41%; G3/4: 2-4%), Übelkeit (30-41%; G3/4: 3-4%), Erbrechen (17-25%; G3/4: 1-3%).

Häufig: Verstopfung, Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen.

Selten: Ileus, Darmobstruktion, Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen (einschliesslich gastrointestinale Perforation und Enterokolitis), Enterokolitis (einschliesslich Kolitis, ischämische Kolitis und neutropenische Enterokolitis), manchmal mit tödlichem Verlauf.

In Kombination mit Doxorubicin, Cisplatin, Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Erbrechen (43-53%; G3/4: 4-8%).

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Verstopfung (27%), Dyspepsie (14%), Bauchschmerzen (12%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Stomatitis (67%; G3/4: 18%).

Häufig: Mundtrockenheit, Flatulenz, Mundschmerzen, Dysphagie.

<2%: Ileus, nekrotisierende Enterokolitis, Speiseröhrenulkus, hämorrhagische Diarrhoe, Hämorrhoiden.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Sehr häufig: Diarrhoe (75%; G3/4: 20%), Übelkeit (72%; G3/4: 15%), Erbrechen (61%; G3/4: 15%), Stomatitis (59%; G3/4: 21%).

Häufig: Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Stomatitis/Pharyngitis (52-65%; G3/4: 1,4-3%), Erbrechen (39-55%; G3/4: 3,0-6,4%), Übelkeit (49-57%; G3/4: 4,6-5,3%), Diarrhoe (45-56%; G3/4: 4,9-5,1%); Verstopfung (22-27%; G3/4: 0,6-0,9%), Dyspepsie (19-20%; G3/4: 0,4-1,5%), Bauchschmerzen oder Krämpfe (12-13%; G3/4: 0,4-0,5%).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg des Bilirubins (G3/4), der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen (ASAT, ALAT).

Sehr selten: Hepatitis, manchmal mit letalem Ausgang, vor allem bei Patienten mit bestehenden Leberfunktionsstörungen.

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Erhöhung des Bilirubins (22%; G3/4: 8%), der ASAT (SGOT; 22%; G3/4: 2%), der ALAT (SGPT; 19%; G3/4: 1%) und der alkalischen Phosphatasen (26%).

<2%: Gelbsucht, Leberinsuffizienz, Leberkoma, Hepatotoxizität.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Erhöhung der ALAT (53-54%; G3/4: 1,8-2,4%), der ASAT (38-43%; G3/4: 0,8-1,0%) und der alkalischen Phosphatasen (19-20%; G3/4: 0,3%).

КОПІЯ ВІРНА



Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Sehr häufig: Alopezie (38-79%), lokalisiertes Erythem (lokalisierte Ausschläge an Händen, Füssen, darunter Hand-Fuss-Syndrom, aber auch an Armen, Gesicht und Thorax) und Juckreiz (2,7-57%; G3/4: 1-6%), Nagelveränderungen, einschliesslich Hypo- oder Hyperpigmentierung, Nagelablösung, Nagelschmerzen (10-28%; G3/4: 1-3%). 73% dieser Störungen waren leicht bis mittelschwer und innerhalb von 21 Tagen reversibel. Die Reaktionen erschienen im Allgemeinen ca. 1 Woche nach Beginn der Infusionsbehandlung mit Docetaxel.

Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, sklerodermieartige Hautreaktionen.

Nicht bekannt: Es wurden Fälle einer permanenten Alopezie berichtet.

In Kombination mit Prednison/Prednisolon:

Häufig: Exanthem, Desquamation.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Exanthem (24%).

In Kombination mit Capecitabin:

Sehr häufig: Hand-Fuss-Syndrom (63%; G3/4: 24%).

Häufig: Erythem, Hauttrockenheit, Pigmentierungsstörungen, Juckreiz, Gesichtssödem.

<2%: atopische Dermatitis, Gesichtsrötung, Cellulitis, Sonnenkeratose.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Häufig: Hauttrockenheit.

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Nagelveränderungen (23-40%), Desquamation, Exanthem (23-26%; G3/4: 0,4-1,3%), Gesichtsrötung (18-22%).

Häufig: Hauttrockenheit.

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems sowie des Bindegewebes

Sehr häufig: Myalgie (6-20%; G3/4: bis 1%).

Häufig: Arthralgie.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Arthralgie (27%).

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Myalgie (33-51%; G3/4: 1,4-4,9%), Arthralgie (22-40%; G3/4: 1,0-3,0%).

Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege

<2%: Niereninsuffizienz.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

КОПІЯ ВІРНА



Sehr häufig: Harnretention (15%).

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Flüssigkeitsretention (51-52%; G3/4: 1,4-1,5%).

Häufig: Erhöhung des Kreatininspiegels.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust

In Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid:

Sehr häufig: Amenorrhö (58%).

AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: unregelmässige Menstruation (29%; G3/4: 19,9%), Flüssigkeitsretention (32%; G3/4: 21,4%).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit (49-62%; G3/4: 11-12%), Schmerzen (11-17%; G3/4: 1-3%).

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hyperpigmentierung, Entzündung, Hautrötung oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder eine Extravasation und eine Venenschwellung; Brustschmerzen ohne kardiale oder respiratorische Beteiligung.

Selten: Wiederaufflammen strahleninduzierter Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen).

Häufigkeit unbekannt: Recall-Reaktion an der Injektionsstelle.

In Kombination mit Doxorubicin, Cisplatin, Capecitabin, Doxorubicin/Cyclophosphamid, Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Sehr häufig: Fieber (17-43%; G3/4: ≤1%), Gewichtszunahme (12,5%).

Häufig: Gewichtsverlust.

In Kombination mit Trastuzumab:

Sehr häufig: Fieber (29%), grippeähnliches Syndrom (12%), Brustschmerzen (11%), Schüttelfrost (11%).

Häufig: Lethargie.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:

Sehr häufig: Lethargie (56%, G3/4: 19%).

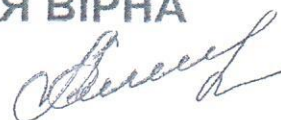
AC→TH oder TCH:

Sehr häufig: Müdigkeit (80-81%; G3/4: 6,6-6,9%), Fieber (7-11%; G3/4: 0,3-0,4%).

Häufig: Knochenschmerzen (6,3-9,7%; G3/4: 0,1-0,4%), Schmerzen (5,4-8,1%; G3/4: 0,4%), Epistaxis (G3/4: 0,6%), Reaktion an der Injektionsstelle (4,7-5,8%; G3/4: 0,1-0,2%), Mundtrockenheit (2,7-4%), Zittern/Schüttelfrost (5,1-5,9%).

Sonstige persistierende Reaktionen:

КОПІЯ ВІРНА



Im Folgenden werden die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Studie TAX316 (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») beschrieben, die zu Anfang der Therapie eintraten und in der Nachbeobachtungszeit bei TAC-Patienten persistierten (mittlere Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren). Die meisten dieser persistierenden Ereignisse verschwanden in der Nachbeobachtungszeit.

Persistierende Reaktionen bei Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten. (TAX316) Docetaxel 75 mg/m ² + Doxorubicin 50 mg/m ² + Cyclophosphamid 500 mg/m ² . n = 744		
Art des Ereignisses	Persistierend vom Behandlungs- bis zum Nachbeobachtungszeitraum: n (%)	Am Ende der Nachbeobachtungszeit vorhanden: n (%)
Alopezie	687 (92,3)	29 (3,9)
Asthenie	236 (31,7)	29 (3,9)
Amenorrhö	202 (27,2)	121 (16,3)
Lymphödem	11 (1,5)	6 (0,8)
Peripheres Ödem	119 (16,0)	19 (2,6)
Periphere sensorische Neuropathie	84 (11,3)	10 (1,3)

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen:

Gutartige, bösartige und unspezifische Tumoren (einschl. Zysten und Polypen)

Bei der Gabe von Docetaxel in Kombination mit anderen Krebstherapien, die bekanntermassen mit sekundären Primärtumoren assoziiert sind, wurden sekundäre maligne Primärtumoren (Einzelfälle) beobachtet, darunter ein Non-Hodgkin-Lymphom und ein Nierentumor.

Nach 10-jähriger Nachbeobachtungszeit in der Studie TAX316 trat bei 3 von 744 (0,4%) Patienten, die Docetaxel mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) erhielten, sowie bei 1 von 736 (0,1%) Patienten, die Fluorouracil mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, eine akute myeloische Leukämie (AML) auf. Ein TAC-Patient erlag der AML während der Nachbeobachtungszeit (mittlere Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren). Ein myelodysplastisches Syndrom trat in 2 Fällen von 744 (0,3%) bei Patienten auf, die Docetaxel mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, sowie bei 1 von 736 Patienten (0,1%), die Fluorouracil mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten.

Erkrankungen des Immunsystems

КОПІЯ ВІРНА



Potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Docetaxel wurden bei Patienten gemeldet, bei denen es zuvor zu einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel gekommen war.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Es wurden Fälle eines Elektrolyt-Ungleichgewichts gemeldet. Ferner wurden Fälle von Hyponatriämie gemeldet, die hauptsächlich zusammen mit Dehydratation, Erbrechen oder Lungenentzündung auftraten. Es wurden Fälle von Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie beobachtet, die im Allgemeinen mit gastrointestinalen Erkrankungen und insbesondere Diarrhoe einhergingen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es wurden seltene Fälle von Enterokolitis, einschliesslich Kolitis, ischämische Kolitis und neutropenische Enterokolitis, mit potenziell tödlichem Ausgang (unbekannte Häufigkeit) gemeldet.

Zudem wurden seltene Fälle von Dehydrierung nach gastrointestinalen Ereignissen wie Enterokolitis und Darmperforationen gemeldet. Auch seltene Fälle von Ileus und Darmobstruktion wurden gemeldet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Die Recall-Reaktion an der Injektionsstelle («injection site recall reaction») ist ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an einer früheren Extravasationsstelle nach der Anwendung von Docetaxel an einer anderen Stelle. Diese Reaktion wurde an einer früheren Extravasationsstelle beobachtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurde über wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot zu Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung müssen Patienten in eine spezialisierte Abteilung verlegt und ihre Vitalfunktionen streng überwacht werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen bei Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis. Nach einer Überdosis müssen Patienten so schnell wie möglich G-CSF in therapeutischer Dosierung erhalten. Nötigenfalls weitere geeignete Massnahmen ergreifen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L01CD02

КОПІЯ ВІРНА



Der Wirkstoff von Docetaxel Accord, Docetaxel, gehört zur Substanzklasse der Taxoiden. Docetaxel ist ein Antineoplastikum, das die Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli fördert. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.

In-vitro-

Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, das für die lebenswichtigen Zellfunktionen der Mitose und der Interphase entscheidend ist.

In vitro hat sich Docetaxel bei klonogenen Tests gegenüber mehreren tierischen und menschlichen Tumorzelllinien sowie gegenüber frisch biopsierten menschlichen Tumorzellen als zytotoxisch erwiesen.

Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Ferner zeigte Docetaxel eine Wirkung auf bestimmte, aber nicht alle Zelllinien, die durch das Multi-Drug-Resistance-Gen kodiert werden.

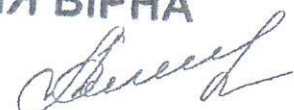
In vivo wirkt Docetaxel unabhängig von den Verabreichungsmodalitäten. In Versuchen zeigte sich ein breites Spektrum antitumoraler Aktivität gegenüber fortgeschrittenen transplantierten Tumoren von der Maus oder vom Menschen.

Klinische Daten bei der Behandlung von Brustkrebs

Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid (adjuvante Therapie)

In einer offenen Phase-III-Studie wurden 1'491 Frauen mit nodal positivem operablem Brustkrebs entweder mit 75 mg/m² Docetaxel, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid (TAC) oder mit 500 mg/m² Fluorouracil, 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid (FAC) behandelt. Die Behandlung wurde innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen und bestand aus 6 Zyklen TAC oder FAC, gefolgt von geplant 5 Jahren Tamoxifen. Einer Lumpektomie (15,9 %) oder Quadrantenresektion (24,9%) unterzogene Patientinnen erhielten nach der Chemotherapie eine Bestrahlung. Auch nach Mastektomie wurde bei der Hälfte der Patientinnen eine Strahlentherapie durchgeführt. 5 Jahre nach Randomisierung zeigte sich in der TAC-Gruppe (n=745) bei 23,1% und in der FAC-Gruppe (n=746) bei 30,4% der Frauen ein Rezidiv oder ein Zweittumor (11,5% der Rezidivate, davon n=7 vs. 8 mit Tumor in der anderen Brust). Mehrheitlich handelte es sich um Fernmetastasen, Risikoverhältnis 0,72 (95%-KI 0,59, 0,88), p=0,001. Bei Aufschlüsselung nach Subgruppen betrug das Risikoverhältnis bei 1-3 befallenen Lymphknoten 0,61 (0,46, 0,82) und bei ≥4 befallenen Lymphknoten 0,83 (0,66, 1,08). Frauen in der Prämenopause zeigten bessere Ergebnisse als Frauen in der Postmenopause. Ebenfalls im Vorteil befanden sich Patientinnen, die einen Leistungsindex von 100% (Karnofsky) aufwiesen und eine adjuvante Bestrahlung erhalten hatten. Es wurden zwei Zwischenauswertungen und eine Abschlussanalyse erstellt. Die Abschlussanalyse erfolgte, nachdem alle Patienten ihre 10-Jahres-Nachuntersuchung durchlaufen hatten (ausgenommen DFS-Ereignisse oder Patienten, zu denen der Kontakt bereits vorher abgebrochen war). Primäres Kriterium für die Wirksamkeit war das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäres Kriterium für die

КОPIЯ ВІРНА



Wirksamkeit das Gesamtüberleben (OS). Die Abschlussanalyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 96 Monaten durchgeführt. Es wurde nachgewiesen, dass das krankheitsfreie Überleben in der TAC-Gruppe im Vergleich zur FAC-Gruppe signifikant länger war. Die Inzidenz von Rückfällen innerhalb von 10 Jahren war im TAC-Arm im Vergleich zum FAC-Arm geringer (39% vs. 45%), was einer absoluten Risikominderung um 6% ($p=0,0043$) entspricht. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren war im TAC-Arm im Vergleich zum FAC-Arm ebenfalls signifikant länger (76% vs. 68%), was einer Reduktion des absoluten Sterberisikos um 7% ($p=0,002$) entspricht.

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab nach einer Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC→TH) oder Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Carboplatin (TCH) (adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren)

Untersucht wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab bei der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit operablem Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren (lymphknotenpositiv und negativ für Lymphknoten mit hohem Risiko).

Insgesamt wurden 3'222 Patientinnen randomisiert und 3'174 mit AC→T im Vergleich zu AC→TH oder TCH behandelt.

•AC→TH: 60 mg/m² Doxorubicin i.v. in Kombination mit 600 mg/m² Cyclophosphamid i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen. 3 Wochen nach dem letzten AC-Zyklus werden am 1. Tag des 5. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab verabreicht (als 90-minütige i.v. Infusion), gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) wöchentlich ab dem 8. Tag des 5. Zyklus und 100 mg/m² Docetaxel (als 1-stündige i.v. Infusion) am 2. Tag des 5. Zyklus und dann bei allen verbleibenden Zyklen alle 3 Wochen am 1. Zyklustag (insgesamt 4 Zyklen mit Docetaxel).

Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und während 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung wird alle 3 Wochen 6 mg/kg Trastuzumab (als 30-minütige i.v. Infusion) verabreicht.

•TCH: am 1. Tag des 1. Zyklus 4 mg/kg Trastuzumab als Ladedosis in einer 90-minütigen i.v. Infusion, gefolgt von 2 mg/kg Trastuzumab in einer 30-minütigen i.v. Infusion, einmal pro Woche ab dem 8. Tag bis 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus.

Am 2. Tag des 1. Zyklus und anschliessend jeweils am 1. Zyklustag werden 75 mg/m² Docetaxel in einer

KOPIЯ BIPHA¹⁻


stündigen i.v. Infusion verabreicht, gefolgt von Carboplatin (AUC 6 mg/ml/Min) in einer 30- bis 60-minütigen i.v. Infusion. Insgesamt finden 6 Zyklen mit Docetaxel und Carboplatin statt. Erstmals 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie Zyklus und anschliessend für 1 Jahr ab Datum der ersten Verabreichung werden alle 3 Wochen 6 mg/kg Trastuzumab in einer 30-minütigen i.v. Infusion gegeben.

•AC-

T (Kontrollarm): 60 mg/m² Doxorubicin i.v. in Kombination mit 600 mg/m² Cyclophosphamid i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen, gefolgt von 100 mg/m² Docetaxel als 1-stündige i.v. Infusion alle 3 Wochen während 4 Zyklen.

Die Ergebnisse der nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 36 Monaten erstellten zweiten Zwischenauswertung zeigen, dass das AC→TH- bzw. das TCH- Schema als adjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem, operablem Brustkrebs, im Vergleich mit dem Kontrollarm (AC-T) sowohl das krankheitsfreie Überleben (DFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) statistisch verlängert; DFS: HR 0,61 (0,49-0,77) p<0,001 bzw. 0,67 (0,54-0,83) p=0,0003; OS: HR 0,58 (0,40-0,83) p=0,0024 bzw. 0,66 (0,47-0,93) p=0,0182.

Der bei der Gesamtpopulation beobachtete Nutzen ist unabhängig vom Lymphknotenstatus und bleibt in den Untergruppen bestehen.

Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin

In einer grossen randomisierten Phase-III-Studie, in die 429 Patientinnen mit vorher unbehandeltem metastasiertem Brustkrebs aufgenommen worden waren, wurde die Kombination 50 mg/m² Doxorubicin plus 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen mit der Kombination 60 mg/m² Doxorubicin plus 600 mg/m² Cyclophosphamid alle 3 Wochen verglichen.

- Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Docetaxel-Arm (37,3 Wochen) signifikant länger als im Kontrollarm (31,9 Wochen), p=0,0138.
- Die Gesamtansprechrate lag im Docetaxel-Arm (59,3%) signifikant höher als im Kontrollarm (46,5%), p=0,009.
- Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten war im Docetaxel-Arm (25,6 Wochen) signifikant länger als im Kontrollarm (23,7 Wochen), p=0,0479.

Docetaxel als Monotherapie

КОПІЯ ВІРНА



Zwei randomisierte Phase-III-Studien mit Docetaxel umfassten 326 Brustkrebspatientinnen, bei denen die Therapie mit Alkylanzien versagt hatte, und 392 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthrazyklin versagt hatte. Patientinnen, bei denen Alkylanzien versagt hatten, erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m² alle 3 Wochen) oder Doxorubicin (75 mg/m² alle 3 Wochen). Während die Gesamtüberlebenszeit (15 vs. 14 Monate, p=0,38) und die Überlebenszeit ohne Fortschreiten (27 vs. 23 Wochen, p=0,54) vergleichbar waren, erhöhte Docetaxel die Ansprechrate (52% vs. 37%, p=0,01) und verkürzte die Zeit bis zum Ansprechen (12 vs. 23 Wochen, p=0,007). Patientinnen, bei denen ein Anthrazyklin versagt hatte, erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m² alle 3 Wochen) oder eine Kombination von Mitomycin und Vinblastin (12 mg/m² alle 6 Wochen und 6 mg/m² alle 3 Wochen). Docetaxel erhöhte die Ansprechrate (33% vs. 12%, p<0,0001) und verlängerte die Überlebenszeit ohne Fortschreiten (19 vs. 11 Wochen, p=0,004) sowie die Gesamtüberlebenszeit (11 vs. 9 Monate; p=0,01). Das Sicherheitsprofil von Docetaxel entsprach während dieser Phase-III-Studien dem Sicherheitsprofil, das in Phase-II-Studien beobachtet wurde (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab

Siehe Fachinformation von Trastuzumab.

Docetaxel in Kombination mit Capecitabin

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Multicenterstudie wurde Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis geprüft. Nach der Randomisierung wurden in dieser Studie 255 Patientinnen mit 75 mg/m² Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen sowie mit 1'250 mg/m² Capecitabin zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause behandelt. 256 Patientinnen mit Docetaxel allein (100 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) behandelt (7-8 Zyklen).

- Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten (primärer Endpunkt) betrug 186 Tage bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin vs. 128 Tage bei Docetaxel als Monotherapie (p<0,0001).
- Das mittlere Überleben betrug 418 Tage bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin vs. 338 Tage bei Docetaxel als Monotherapie.
- Die Gesamtansprechrate in der randomisierten Population (Auswertung durch Prüfarzt) lag bei der Kombination Docetaxel/Capecitabin mit 41,6% höher als bei Docetaxel allein (29,7%). Dies wurde von einem unabhängigen Review Komitee

КОПІЯ ВІРНА



e bestätigt (32,2% versus 23,1%; $p=0,025$).

Klinische Daten bei der Behandlung von nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Docetaxel in Kombination mit platinhaltigen Agenzien

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden 1'218 Patienten mit nicht resezierbarem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, entweder in den Tax/Cis-

Arm (75 mg/m² Docetaxel als einstündige i.v. Infusion gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30-60 Min. alle 3 Wochen), den Tax/Carbo-Arm (75 mg/m² Docetaxel als einstündige i.v. Infusion in Kombination mit Carboplatin (AUC 6 mg/ml × Min.) über 30-60 Min. alle 3 Wochen) oder den Vin/Cis-Kontrollarm (25 mg/m² Vinorelbin über 6-10 Min. am 1., 8., 15. und 22. Tag eines 4-wöchentlichen Zyklus gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin am 1. Tag) aufgenommen.

Die Überlebensdauer als der Hauptwirksamkeitsendpunkt war bei Tax/Cis länger als bei Vin/Cis (11,3 vs. 10,1 Monate, $p=0,044$). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 46% vs. 41% und die 2-Jahres-Überlebensrate 21% vs. 14%. Die Ansprechrage lag im Tax/Cis-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (31,6% vs. 24,5%, $p=0,029$). Die mittlere Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (22 vs. 23 Wochen, $p=0,617$).

Die globale Lebensqualität ($p=0,064$) hat sich im Tax/Cis-Arm gegenüber dem Kontrollarm gebessert. Die Patienten benötigten zwar in beiden Armen die gleiche Menge Analgetika, erreichten aber im Tax/Cis-Arm eine bessere Schmerzkontrolle ($p=0,033$), verloren weniger Gewicht ($p<0,001$) und zeigten einen besseren Karnofsky-Leistungsindex ($p=0,028$).

Der Tax/Carbo-Arm war dem Tax/Cis-Arm in der Wirksamkeit unterlegen.

Docetaxel als Monotherapie

Eine offene Studie an 373 Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, bei denen eine andere Chemotherapie versagt hatte, verglich 75 mg/m² Docetaxel, 100 mg/m² Docetaxel und Vinorelbin (bzw. Ifosfamid bei mit Vinorelbin vorbehandelten Patienten). In Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte Überleben (5,5 vs. 5,7 vs. 5,6 Monate) und Ansprechrage (10,5% vs. 6,5% vs. 0,8%) zeigte sich nur bei der Ansprechrage ein signifikanter Unterschied zum Komparator. Ebenfalls fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Einjahresüberleben, bei der Ansprechdauer und bei der Zeit bis zum Fortschreiten (ITT-Analyse). Allerdings ergab sich im Einjahresüberleben nach Zensierung jener Patienten, die auf eine andere Therapie gewechselt waren, mit 32% vs. 10% ein signifikanter Unterschied zum Komparator. Im Gesamtüberleben der so zensierten Patienten zeichnete sich mit 6,5 vs. 5,4 Monaten eine Tendenz zu einem besseren Überleben ab. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Docetaxel-Dosen 100 mg/m² und 75 mg/m², aber eine deutlich höhere Rate an schweren unerwünschten Wirkungen bei der Dosis von 100 mg/m², die sogar häufiger zu vorzeitigen Studienabbrüchen Anlass gab. Bei dieser Dosis wurde sehr viel häufiger G-CSF eingesetzt.

КОPIЯ ВІРНА



Klinische Daten zur Behandlung von Prostatakarzinomen

In einer Phase-III-Studie wurden 1'006 Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom randomisiert; sie erhielten entweder 75 mg/m² Docetaxel (i.v. alle 3 Wochen für 10 Zyklen), 30 mg/m² Docetaxel (i.v. wöchentlich während der ersten 5 Wochen von 5 Zyklen à 6 Wochen) oder 12 mg/m² Mitoxantron (i.v. alle 3 Wochen für 10 Zyklen). Alle 3 Gruppen wurden zugleich kontinuierlich mit 5 mg Prednison/Prednisolon p.o. zweimal täglich behandelt. Patienten, die mit Docetaxel alle 3 Wochen behandelt wurden, zeigten eine signifikant längere Überlebensdauer als diejenigen, die mit Mitoxantron behandelt wurden (18,9 vs. 16,5 Monate, $p=0,009$). Die wöchentliche Behandlung mit Docetaxel ergab keinen signifikanten Überlebensvorteil (17,4 vs. 16,5 Monate, $p=0,362$).

Klinische Daten zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens

Es wurde eine offene, randomisierte Multicenterstudie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens einschliesslich der gastroösophagealen Übergangszone bei Patienten zu beurteilen, die keine vorhergehende Chemotherapie gegen ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und sich einer Magenresektion unterzogen hatten oder nicht. Insgesamt wurden 445 Patienten mit KPS > 70 (KPS: Karnofsky-Leistungsindex) entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/m² am 1. Tag) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/m² pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (1'000 mg/m² pro Tag über 5 Tage) behandelt.

Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 3 Wochen beim TCF-Arm und 4 Wochen beim CF-Arm. Die mittlere Anzahl an Zyklen, die pro Patient verabreicht wurde, lag bei 6 (mit einer Streubreite von 1 bis 16) beim TCF-Arm im Vergleich zu 4 (mit einer Streubreite von 1 bis 12) beim CF-Arm. Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Fortschreiten (time to progression (TTP)).

Die Dauer bis zum Fortschreiten war im TCF-Arm 3,7 bis 5,6 Monate länger, Risikoverhältnis 1,47 (95%-KI 1,19, 1,83; $p<0,001$). Auch das Gesamtüberleben dauerte im TCF-Arm mit 8,6 bis 9,2 Monaten signifikant länger, Risikoverhältnis 1,29 (95%-KI 1,04, 1,60; $p=0,02$). Die Gesamtansprechrate betrug 36,7% im TCF-Arm gegenüber 25,4% im CF-Arm ($p=0,01$).

Klinische Daten zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiotherapie

In einer Phase-III-Studie (Tax 323) wurden 358 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich und einem funktionellen Status (WHO-Skala) von 0 oder 1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) am 1. Tag, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (P) am 1. T

КОПІЯ ВІРНА



119

ag, gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich als Dauerinfusion während 5 Tagen. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m² Cisplatin (P) am 1. Tag, gefolgt von 1'000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich während 5 Tagen (CF). Dieses Schema wurde in 4 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht. Anschliessend an die Chemotherapie wurden im Abstand von mindestens 4 und höchstens 7 Wochen progressionsfreie Patienten während 7 Wochen mit Radiotherapie (RT) behandelt (PF/RT).

Empfohlen wurden insgesamt 70 Gy für die beschleunigte und 74 Gy für die hyperfraktionierte Radiotherapie.

Eine chirurgische Resektion im Anschluss an die Chemotherapie war zulässig, sowohl vor als auch nach der Radiotherapie. Die Patienten im TPF-Arm erhielten prophylaktisch Antibiotika, und zwar 500 mg Ciprofloxacin 2-mal täglich oral während 10 Tagen, jeweils ab dem 5. Zyklustag oder entsprechend.

Der primäre Endpunkt, das Progressionsfreie Überleben (PFS), war beim TCF-Arm im Vergleich zum CF-Arm verlängert, $p=0,0042$ (mittleres PFS: 11,4 Monate versus 8,3 Monate), bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 33,7 Monaten. Das mittlere Gesamtüberleben war ebenfalls im TCF-Arm signifikant länger als im CF-Arm (mittleres Gesamtüberleben: 18,6 versus 14,5 Monate) mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 28%; $p=0,0128$. Die Ansprechrate auf die Chemotherapie war im TCF-Arm 67,8% im Vergleich zu 53,6% im CF-Arm ($p=0,006$).

Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie

In der Tax324-Studie wurden 501 Patienten mit *lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich* und einem funktionellen Status (WHO-Skala) von 0 oder 1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert. Die Studienpopulation schloss Patienten mit technisch nicht resektablem Tumor, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für chirurgische Heilung und Patienten mit geplanter Organerhaltung mit ein. Als primäres Evaluationskriterium galt das Gesamtüberleben. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) als i.v. Infusion am 1. Tag, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige i.v. Infusion, gefolgt von 1'000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) täglich als Dauerinfusion vom 1. bis 4. Tag. Das Schema wurde in 3 Zyklen alle 3 Wochen wiederholt. Nach Ablauf von mindestens 3 und höchstens 8 Wochen erhielten alle progressionsfreien Patienten 7 Wochen lange eine Radiotherapie von 70 Gy. Während der Radiotherapie wurde wöchentlich Carboplatin (AUC 1,5) als 1-stündige i.v. Infusion verabreicht, insgesamt maximal 7 Dosen. Sämtliche Patienten im Docetaxel-

Arm erhielten prophylaktisch Antibiotika. Das Gesamtüberleben als primäres Evaluationskriterium war im Docetaxel-Arm signifikant länger als im PF-Arm (70,6 Monate gegenüber 30,1 Monaten, $p=0,006$, RR = 0,70, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) = 0,54-0,90) bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 41,9 Monaten. Das progressionsfreie Überleben als sekundäres Evaluationskriterium ergab eine 29%ige Verminderung des Progressions- bzw. Sterberisikos sowie eine Verlängerung des mittleren progressionsfreien Überlebens um 22 Monate (35,5 Monate im TPF-Arm gegenüber 13,1 Monaten im PF-Arm). Mit RR = 0,71; 95%-KI 0,56-0,90; $p=0,004$ wurde die statistische Signifikanz erreicht.

КОПІЯ ВІРНА



Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde in Phase-I-Studien bei Krebspatienten nach Gabe von 20-115 mg/m² ermittelt. Der Verlauf der Plasmaspiegel ist dosisunabhängig und entspricht einem 3-Kompartiment-Modell.

Distribution:

Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion beträgt der C_{max}-Wert 3,7 µg/ml und die Fläche unter der Kurve (AUC) 4,6 h × µg/ml. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und hat eine lange intrazelluläre Verweildauer. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 113 l. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus/Elimination:

Docetaxel wird vor allem durch Oxidation der Tertiärbutylester-Gruppe metabolisiert. Innerhalb von 7 Tagen nach einer Infusion werden 6% einer Dosis im Urin und 75% in den Faeces ausgeschieden. 80% der in den Faeces gefundenen Radioaktivität treten in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur in sehr geringer Menge (ca. 8%) als unveränderte Substanz auf. Ergebnisse aus *In-vitro*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Isoenzyme der Zytochrom P450-3A Unterfamilie am Metabolismus von Docetaxel beteiligt sind. Die Halbwertszeiten betragen: t_{1/2α} = 4 Min., t_{1/2β} = 36 Min. und t_{1/2γ} = 11,1 h. Die mittlere Gesamtkörperclearance für eine Dosis von 100 mg/m² beträgt 21 l/h/m² (mit interindividuellen Schwankungen von ca. 50%).

Kinetik spezieller Patientengruppen:

Alter und Geschlecht: Die Pharmakokinetik von Docetaxel ist unabhängig von Alter und Geschlecht.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten (n = 23) mit erhöhten Leberwerten (ALAT, ASAT ≥ 1,5-mal höher als der obere Normwert; alkalische Phosphatase ≥ 2,5-mal höher als der obere Normwert), ist die Clearance durchschnittlich um 27% erniedrigt (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Niereninsuffizienz: Es liegen keine Erfahrungen vor.

Sonstige: Bei Patienten mit leichter oder moderater Flüssigkeitsretention ist die Clearance von Docetaxel unverändert. Für Patienten mit starken Flüssigkeitseinlagerungen liegen keine Daten vor.

Präklinische Daten

Das karzinogene Potential von Docetaxel wurde nicht untersucht.

Docetaxel wirkt *in vitro* beim Mikronukleustest und beim Test auf Chromosomenveränderungen an CHO-K₁-Zellen und *in vivo* beim Mikronukleustest bei der Maus mutagen. Es erzeugt jedoch keine Mutagenität beim Ames-Test oder beim CHO/HGPRT-Genmutationsassay. Diese Ergebnisse stimmen mit der pharmakologischen Aktivität von Docetaxel überein.

КОПІЯ ВІРНА



Bei Untersuchungen an Nagetieren wurden Anomalien an den Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

Sonstige Hinweise

- 1 Durchstechflasche mit 20 mg/1 ml enthält 395 mg wasserfreien Ethanol.
- 1 Durchstechflasche mit 80 mg/4 ml enthält 1,58 g wasserfreien Ethanol.
- 1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml enthält 3,16 g wasserfreien Ethanol.

Inkompatibilitäten

Bislang sind keine bekannt. Trotzdem soll Docetaxel Accord nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Docetaxel Accord darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Docetaxel Accord bei Raumtemperatur (15-25 °C) und vor Licht geschützt lagern.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Einmal geöffnet muss die Basislösung sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden.

Hinweise für die Handhabung

Handhabung von Zytostatika:

Für Docetaxel Accord gelten sowohl bei der Zubereitung der Infusionslösung als auch bei der Entsorgung toxischer Abfälle die Empfehlungen betreffend der Anwendung von Zytostatika.

Zubereitung der Infusionslösung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Zur Zubereitung der für einen Patienten richtigen Dosis können mehrere Durchstechflaschen mit Docetaxel Accord Infusionskonzentrat erforderlich sein.

Mit einer 21-Gauge-Nadel (21G), die benötigte Menge Docetaxel Accord Infusionskonzentrat 20 mg/ml mit einer graduierten Spritze aseptisch entnehmen. Den restlichen Flascheninhalt entsorgen, nicht aufbewahren.

Das benötigte Volumen Infusionskonzentrat in einen 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC-freiem Kunststoff (PE/PP) oder eine 250-ml-Infusionsflasche aus Polyethylen mit entweder 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung einmalig injizieren.

КОПІЯ ВІРНА



117

Sollte eine Docetaxeldosis von über 190 mg erforderlich sein, ist das Grundinfusionsvolumen so weit zu erhöhen, dass eine Konzentration von 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschritten wird.

Den Beutel- bzw. Flascheninhalt durch Hin-und-her-Kippen von Hand mischen.

Nach der Zubereitung des Infusionsbeutels wie oben empfohlen, ist die Lösung für 6 Stunden stabil (wenn unter 25 °C gelagert). Sie sollte innerhalb von 6 Stunden einschliesslich der Zeit der Verabreichung der i.v.-Infusion und unter normalen Lichtverhältnissen verwendet werden.

Die physikalisch-chemische Stabilität der Infusionslösung, hergestellt wie oben empfohlen, wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C in Infusionsbeuteln, die kein PVC enthalten (PE/PP), nachgewiesen.

Die Docetaxel Infusionslösung ist übersättigt, deshalb kann sie im Laufe der Zeit kristallisieren. Wie jedes zur parenteralen Verabreichung bestimmte Produkt muss Docetaxel Accord Infusionslösung vor Verwendung optisch überprüft und im Falle von Niederschlag verworfen werden.

Zulassungsnummer

66815 (Swissmedic).

Packungen

Durchstechflasche zu 20 mg/1 ml: 1 (A)

Durchstechflasche zu 80 mg/4 ml: 1 (A)

Durchstechflasche zu 160 mg/8 ml: 1 (A)

Zulassungsinhaberin

Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

Stand der Information

Mai 2019.

КОПІЯ ВІРНА

