ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДОЦЕТЕРА
(DOCETERA)

Регистрационный номер:
Торговое название: Доцетера
Международное непатентованное название препарата: доцетаксел (docetaxel)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 мл концентрата содержит:
активное вещество: доцетаксел (безводный) 40,0 мг
вспомогательное вещество: полисорбат 80

Состав прилагаемого растворителя: раствор этанола 13% (вес./вес.)

Описание
Прозрачный вязкий раствор от желтого до коричневато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкалоид.
Код АТХ: L01CD02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Доцетаксел - противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Активен в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости.
Фармакокинетика. Кинетика доцетаксела является дозозависимой и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодом полувыведения 4 мин, 36 мин и 11,4 ч соответственно. Связь с белками плазмы - более, чем 95%.
В течение 7 дней доцетаксел выводится с мочой и калом после окисления трет-бутиловой эфирной группы с участием цитохрома Р450 (6% и 75% от введенной дозы соответственно). Примерно 80% препарата, выводимого с калом, обнаруживается в течение 48 часов в виде основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов и, в очень незначительном количестве, в неизмененном виде.
Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. У больных с признаками легко выраженного нарушения функции печени (уровни АЛТ и АСТ ≥1,5 норм в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы ≥2,5 норм) общий клиренс был снижен на 27% по сравнению со средним показателем. Клиренс

доцетаксела не меняется у больных с легкой или умеренной задержкой жидкости; сведений о клиренсе препарата у больных с выраженной задержкой жидкости нет.

Показания к применению

- Местно распространенный или метастатический рак молочной железы в качестве первичного химиотерапевтического лечения (1-ая линия) или при неэффективной предшествующей терапии с включением антрациклинов (2-ая линия).
- Местно распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легких при неэффективности предшествующей терапии с включением препаратов платины.
- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии с включением препаратов платины

Противопоказания

- выраженные реакции повышенной чувствительности на доцетаксел или полисорбат 80 в анамнезе;
- исходное число нейтрофилов <1500/мкл;
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность и период кормления грудью;

Способ применения и дозы

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным до введения препарата проводится премедикация глюкокортикостероидами, например, дексаметазон внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг два раза в день) внутрь, в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела.

Препарат Доцетера вводится в виде одночасовой внутривенной инфузии.

При выборе дозы и режима введения препарата в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

Рак молочной железы

Рекомендуемая доза Доцетеры 60-100 мг/м^2 каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легкого

Доцетера вводится в дозе 75-100 мг/м^2 каждые 3 недели.

Метастатический рак яичников

Доцетера вводится в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели.

Коррекция дозы

При падении числа нейтрофилов <500/мкл, которое наблюдалось более недели, или развитии фебрильной нейтропении, или развитии выраженных кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии во время терапии доцетакселом, дозу этого препарата для следующих введений следует снизить со 100 до 75 мг/м^2 и/или с 75 до 60 мг/м^2. Если подобные осложнения возникают и при применении доцетаксела в дозе 60 мг/м^2, лечение следует прекратить.

Особые группы больных

Больные с нарушенной функцией печени

У больных с уровнем трансаминаз в плазме крови (АЛТ и/или АСТ), превышающим более, чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или щелочной фосфатазы, превышающей более, чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза препарата Доцетера составляет 75 мг/м^2. У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением уровня щелочной

фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, применять препарат Доцетера не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей изучена недостаточно.

Пожилые люди

Специальные инструкции по применению доцетаксела у пожилых людей отсутствуют.

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения.

а) Приготовление предварительно смешанного раствора

Перед разведением флаконы с препаратом и растворителем необходимо в течение 5 минут выдержать при комнатной температуре.

Все содержимое флакона с растворителем добавляют во флакон с концентратом.

Флакон с полученной смесью перемешивают осторожно покачивая его в течение 45 сек (Не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяют на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой).

Предварительно смешанный раствор должен использоваться для приготовления раствора для инфузий немедленно.

б) Приготовление раствора для инфузии

Необходимый объем предварительно смешанного раствора, содержащего 10 мг/мл доцетаксела, в соответствии с требуемой дозой разбавляют 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 0,74 мг/мл. Полученный инфузионный раствор следует перемешать. Полученный раствор следует использовать в течение 4 часов.

Раствор для инфузии перед введением необходимо осмотреть, при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Предварительно смешанный раствор доцетаксела желательно использовать сразу после приготовления, а раствор для инфузии должен быть использован в течение 4-х часов (включая часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: наиболее частым побочным эффектом является обратимая нейтропения, в ряде случаев сопровождающаяся лихорадкой. Число нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов, получавших ранее химиотерапию, этот период может быть короче), средняя длительность выраженной нейтропении (<500/мкл) также составляет 7 дней. Возможно развитие тромбоцитопении и анемии.

Реакции повышенной чувствительности: обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии и бывают легко или умеренно выраженными (приливы, сыпь в сочетании с зудом, стеснение в груди, боль в спине, одышка и лекарственная лихорадка или озноб). Крайне редко развивается буллезная сыпь (синдром Лайелла или синдром Стивенса-Джонсона). Тяжелые реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, обычно исчезают после прекращения инфузии и назначения адекватной терапии.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, легкие или умеренно выраженные кожные реакции. Реже встречаются выраженные реакции, такие как сыпь, сопровождающаяся зудом или ограниченная эритема кожи конечностей (ладони и стопы) с отеком и последующей десквамацией. Гипо- или гиперпигментация ногтей, тяжелые поражения ногтей (онихолизис) наблюдаются редко.

Перевод с английского языка верен
Переводчик Щепелина С.А.
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company Разрешение ГРП при МЗ РФ № 11-03
Teva Medica S.A.
Switzerland
МОСКВА

Задержка жидкости: описаны случаи периферических отеков и реже плеврального и перикардиального выпота, асцита и увеличения массы тела. Периферические отеки первоначально появляются на нижних конечностях, а затем могут стать генерализованными, приводя к увеличению массы тела на 3 кг и более. Частота и выраженность задержки жидкости увеличиваются при повторных введениях препарата. Задержка жидкости не сопровождается острыми эпизодами олигоурии или снижением артериального давления. В редких случаях сообщалось о развитии дегидратации и отека легких.

Со стороны органов пищеварения: тошнота, рвота, диарея, анорексия, запор, стоматит, нарушение вкуса, эзофагит, боли в области желудка, редко желудочно-кишечные кровотечения, крайне редко - кишечная непроходимость; повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия в виде легко или умеренно выраженных парестезии, гиперестезии, дизестезии или боли, включая жжение. Двигательные нарушения характеризуются слабостью. Эти нарушения обычно проходят самостоятельно в среднем в течение 3 месяцев. Очень редко отмечается развитие судорог и преходящей потери сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, мерцательная аритмия), нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, повышение или понижение артериального давления. Крайне редко отмечались случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда.

Со стороны дыхательной системы: очень редко возникает острый респираторный дистресс-синдром и интерстициальная пневмония, легочный фиброз.

Со стороны органов зрения: редко - слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие визуальные расстройства (вспышки света в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности; очень редко (главным образом, у пациентов, получающих одновременно другие противоопухолевые препараты) возможно развитие окклюзии слезного канала.

Местные реакции: гиперпигментация, воспаление, покраснение или сухость кожи, флебиты, кровоизлияния или отек вены.

Прочие: астения, артралгия, миалгия, мышечная слабость, одышка, генерализованные или локальные боли, включая боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца и легких, сепсис, усиление реакций на облучение.

Передозировка

Ожидаемые симптомы: подавление костного мозга, периферическая нейропатия и воспаление слизистых оболочек.

Мероприятия в случае передозировки: госпитализация больного, тщательный контроль функций жизненно важных органов, профилактическое назначение колониестимулирующих факторов, симптоматическая терапия. Антидот к доцетакселу в настоящее время не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования in vitro показали, что биотрансформация препарата может измениться при одновременном применении веществ: индуцирующих, ингибирующих и метаболизирующихся системой цитохром Р450-3А, таких как циклоспорин, эритромицин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

Sandoz Medica S.A. Switzerland
МОСКВА

In vitro лекарственные средства, прочно связывающиеся с белками, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не влияли на связывание доцетаксела с белками. Доцетаксел не влияет на связывание с белком дигитоксина.
При использовании доцетаксела в комбинации с доксорубицином клиренс доцетаксела увеличивался при сохранении его эффективности. При этом клиренс доксорубицина и уровень доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме не меняется.
При комбинированной терапии с цисплатином или карбоплатином фармакокинетические профили препаратов не меняются.

Особые указания

Лечение препаратом Доцетера проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара.
Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетера рекомендуется снизить дозу препарата при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры.
С целью выявления реакций повышенной чувствительности, больных следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности (снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата и принятия соответствующих лечебных мероприятий. Повторное использование препарата Доцетера у таких пациентов не разрешается.
При высокой активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) – более, чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением сывороточного уровня щелочной фосфатазы более, чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов: сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. В связи с этим функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Доцетера. У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, препарат Доцетера применять не рекомендуется.
В связи с возможностью задержки жидкости необходимо тщательное наблюдение за больными с выпотом в плевральную полость, перикард или имеющих асцит. При появлении отеков – ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков.
Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии необходимо использовать надежные методы контрацепции.
При применении и приготовлении растворов препарата Доцетера необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат, предварительно смешанный раствор или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Генфа Медика С.А. Швейцария Genfa Medica S.A. Switzerland

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 40мг/мл во флаконах.
По **0,5 мл** (20мг/0,5мл) или **2 мл** (80 мг/2 мл) препарата во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия).

По **1,5 мл** или **6 мл** растворителя во флаконах USP тип I, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой FLIP OFF (контроль первого вскрытия).

По 1 флакону препарата и 1 флакону растворителя в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения
При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
18 месяцев.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения
Лаборатория ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина

Производитель лекарственной формы
Эриохем С.А., Аргентина

Произведено для компании «Генфа Медика С.А.,», Швейцария

Адрес: Хуан де Гарай 848, Буэнос-Айрес, Аргентина

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании «Генфа Медика С.А.» (Швейцария):

Адрес представительства компании «Генфа Медика С.А.»:
Москва, 117393 ул. Профсоюзная, д 56, офис 25
Тел. (495) 661-11-68, факс (495) 661-11-63

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы М.М. Ведищева