МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Таксотер®

Регистрационный номер: П N013044/01

Торговое наименование: Таксотер®.

Международное непатентованное наименование препарата: доцетаксел.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Таксотер, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл.

В 1 флаконе содержится:

Активное вещество: доцетаксел, тригидрат (количество эквивалентно безводному доцетакселу) - 20 мг.

Вспомогательное вещество: полисорбат 80 до 0,5 мл.

Состав прилагаемого растворителя (13 % раствор этанола в воде для инъекций): этанол 95 %, вода для инъекций.

Таксотер, концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2 мл.

В 1 флаконе содержится:

Активное вещество: доцетаксел, тригидрат (количество эквивалентно безводному доцетакселу) – 80 мг.

Вспомогательное вещество: полисорбат 80 до 2,0 мл.

Состав прилагаемого растворителя (13 % раствор этанола в воде для инъекций): этанол 95 %, вода для инъекций.

Описание

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл

Прозрачный, маслянистый раствор от желтого до коричневато-желтого цвета.

10 85 34

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CD02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доцетаксел - противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Стабилизирует тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает процесс деления опухолевых клеток. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве *Р*-гликопротеин (P-gP), кодируемый геном множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Эффективность доцетаксела была доказана в клинических исследованиях при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи.

Фармакокинетика

Фармакокинетика у взрослых

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α, β и γ фаз - 4 мин, 36 мин и 11,1 ч, соответственно.

После одночасовой инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м^2 средние значения максимальной концентрации (C_{max}) доцетаксела в плазме крови составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг•ч/мл. Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м^2 и 113 л,

108534

соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

Доцетаксел более чем на 95 % связывается с белками плазмы крови.

Доцетаксел после окисления терт-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома Р450 в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт с калом (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (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.

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспататаминотрансферазы (АСТ) ≥ 1,5 их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы ≥ 2,5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27 %.

При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме крови.

Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялись при их одновременном применении.

Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела (C_{max}, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии.

108534

Фармакокинетический профиль цисплатина, вводимого вскоре после инфузии доцетаксела, не отличался от такового при введении одного цисплатина.

Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.

Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей.

Фармакокинетика у детей

У детей фармакокинетические показатели при монотерапии доцетакселом и терапии доцетакселом в комбинации с цисплатином и фторурацилом были аналогичными таковым у взрослых.

Показания к применению

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная и неоадъювантная терапия

Адъювантная терапия

Операбельный РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):

- операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;
- операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ [при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2 – 3), возраст менее 35 лет].

Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таксотер® в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)).

108534

Неоадъювантная терапия

Операбельный и местно-распространенный РМЖ (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таксотер®).

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ

- Местно-распространенный или метастатический РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии).
- Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таксотер® в монотерапии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином).

Немелкоклеточный рак легкого

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Таксотер® в монотерапии).
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином, препарат Таксотер® в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии).

Рак яичников

- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (препарат Таксотер® в монотерапии, терапия 2-ой линии).

108534

Рак предстательной железы

- Метастатический гормонорезистентный (андроген-независимый) рак предстательной железы (препарат Таксотер® в комбинации с преднизоном или преднизолоном).

Рак желудка (аденокарцинома)

- Метастатическая аденокарцинома желудка, включая аденокарциному зоны пищеводно-желудочного перехода (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-ой линии).

Рак головы и шеи

- Местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

Противопоказания

- Тяжелые реакции гиперчувствительности к доцетакселу или полисорбату 80 в анамнезе.
- Количество нейтрофилов в периферической крови < 1500/мкл.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст до 18 лет.

При применении препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами следует также учитывать противопоказания к их применению.

С осторожностью

- При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты CYP3A, или метаболизирующихся с помощью изоферментов CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин,

108534

эритромицин и тролеандомицин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Таксотер® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Таксотер® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидом, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в сутки) в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения препарата Таксотер®.

У пациентов с раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата Таксотер®.

Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Препарат Таксотер® вводится путем одночасовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые

108534

три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адъювантной терапии пациентов с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®.

- *Химиотерапия по схеме АС ТН*

- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.

- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

  - цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):

    день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),

    день 2: доцетаксел 100 мг/м^2,

    день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;

  - циклы 6-8:

    день 1: доцетаксел 100 мг/м^2 и трастузумаб 2 мг/кг,

    день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.

  - Через три недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неоадъювантная терапия

Для проведения неоадъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®:

- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.

- Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м^2 применяется в комбинации с

108534

доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2.

Для комбинации препарат Таксотер® плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания внутривенной инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе введения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба.

При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина – 1250 мг/м^2 внутрь два раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30-60 мин.

Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.

Метастатический рак яичников

Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

108534

Для лечения пациентов с раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и адекватную гидратацию при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Таксотер®, получали антибиотики с профилактической целью.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые

108534

3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или с целью сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сутки с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Таксотер® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов < 500/мкл длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2, лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, для лечения РМЖ

Адъювантная терапия рака молочной железы

108534

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адъювантную терапию препаратом Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС), с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, во всех последующих циклах необходимо уменьшить дозу препарата Таксотер® до 60 мг/м^2. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2.

Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС Т

При операбельном и местно-распространенным раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Таксотер® в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, доза препарата Таксотер® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации и при необходимости применять Г-КСФ.

В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу препарата Таксотер® в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба.

Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином

108534

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

При применении препарата Таксотер® в комбинации с капецитабином при первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0 - 1 степени тяжести, при возобновлении лечения вводится 100 % первоначальной дозы.

У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени тяжести или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0 - 1 степени тяжести, затем лечение препаратом Таксотер® возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таксотер® должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, при немелкоклеточном раке легкого

Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином или карбоплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл (комбинация с цисплатином) или до 75000/мкл (комбинация с карбоплатином), или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м^2.

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими

108534

рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Таксотер® следует уменьшить с 75 до 60 мг/м^2. При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таксотер® с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2. При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Таксотер® рекомендуется уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Последующие циклы с применением доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов > 1500/мкл и тромбоцитов > 100000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Таксотер® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %
Стоматит/мукозит	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех

108534

4 степени тяжести	последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по их применению.

У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых развилась осложненная нейтропения (включая пролонгированную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию), во всех последующих циклах с профилактической целью рекомендуется применение Г-КСФ (например, с 1 по 15 день цикла).

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Таксотер® у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения препарата Таксотер® у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Таксотер® при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес до 18 лет. Препарат Таксотер® не применялся у детей по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и рак головы и шеи, за исключением малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Пациенты пожилого возраста

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Таксотер® у лиц пожилого возраста.

У пациентов 60 лет и старше при комбинации препарата Таксотер® с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ

108534

и/или АСТ > 1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (> 3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (> 1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН).

У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящее время отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.

При применении препарата Таксотер® у пациентов с нарушением функции печении следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции почек

Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Приготовление инфузионного раствора

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл: реальное содержание во флаконе 24,4 мг/0,61 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного

108534

раствора составит 2 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2 мл: реальное содержание во флаконе 94,4 мг/2,36 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 8 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 80 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

При проведении одной внутривенной инфузии НЕЛЬЗЯ использовать препарат Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл), в формах выпуска в двух флаконах (концентрат и растворитель), вместе с формами выпуска препарата Таксотер® в одном флаконе (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл или 160 мг/8 мл).

а) Приготовление предварительно смешанного раствора препарата Таксотер® (с концентрацией доцетаксела 10 мг/мл)

Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Таксотер® необходимо предварительно развести в прилагаемом растворителе.

Если флаконы с препаратом и растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 мин выдержать при комнатной температуре (ниже 25 °С).

Все содержимое флакона с растворителем в асептических условиях набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон с препаратом Таксотер®.

После извлечения иглы содержимое флакона с полученной смесью перемешивают путем переворачивания флакона вверх и вниз в течение 45 с (не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяется на гомогенность и прозрачность (наличие пены

108534

даже через 5 мин является нормой из-за содержания полисорбата 80 в составе препарата).

Предварительно смешанный раствор содержит доцетаксел в концентрации 10 мг/мл и должен быть немедленно использован для приготовления раствора для инфузий.

б) Приготовление раствора для инфузии

Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 4 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при комнатной температуре (ниже 25 °С) и обычных условиях освещенности.

Предварительно смешанный раствор препарата Таксотер® и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения и введения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.

Побочное действие

Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).

108534

Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто

Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 % пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней.

Фебрильная нейтропения, инфекции.

Часто

Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения < 100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000/мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл).

Нечасто

Тяжелая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто

Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лекарственная лихорадка или озноб).

Часто

Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной

108534

сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.

Очень часто

Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела.

Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа).

Алопеция.

Часто

Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.

Нечасто

Тяжелая алопеция.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто

Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит.

Часто

Тяжелая тошнота; тяжелая рвота; тяжелая диарея; запор; тяжелый стоматит; эзофагит; боли в животе, включая сильные; желудочно-кишечные кровотечения.

Нечасто

108534

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто

Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто

Легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений.

Часто

Тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести).

Нечасто

Тяжелое нарушение вкусовых ощущений.

При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования.

Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня)

Нарушения со стороны сердца

Часто

Нарушения сердечного ритма.

Нечасто

Сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Часто

Повышение или понижение артериального давления, кровотечение.

108534

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто

Одышка.

Часто

Тяжелая одышка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто

Миалгия.

Часто

Артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную и перикардиальную полость, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения артериального давления.

Часто

Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены.

Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

108534

Тяжелые формы задержки жидкости.

У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м^2, а без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

Препарат Таксотер® в комбинации с другими препаратами

Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином

При применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, наблюдалась большая частота нейтропении, включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению; анемии; инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи, включая тяжелую диарею; запора; стоматита, включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; алопеции; но меньшая частота аллергических реакций; кожных реакций, в том числе и тяжелых; поражения ногтей, в том числе и тяжелого; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии; нейросенсорных и нейромоторных реакций, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась меньшая частота развития

108534

нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции.

Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести.

Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром.

При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких нежелательных явлений разрешились в период наблюдения.

Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином

При применении препарата Таксотер® в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолизис; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии.

108534

Дополнительно наблюдались: диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение массы тела.

По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Таксотер® с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести.

Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию препарата Таксотер® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®), чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушения вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия, токсические явления 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3-4 степени тяжести, астения, слабость, алопеция, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и миалгия.

Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, боли в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия.

По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций.

*Препарат Таксотер® в схеме АС-ТН (*см. раздел «Способ применения и дозы»)

108534

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих побочных эффектов: чаще наблюдались алопеция, анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести, тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести, стоматит, рвота, диарея, запор, анорексия, боли в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, миалгия, поражение ногтей, артралгия, инфекции 3-4 степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции.

Дополнительно наблюдались: бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная, нейропатии; алопеция; астения и миалгия.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе 3-4 степени тяжести; боль.

Комбинация препарата Таксотер® с преднизолоном или преднизоном

108534

При применении препарата Таксотер® в комбинации с преднизолоном или преднизоном, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов: анемии, в том числе 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, чаще наблюдались анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела.

Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.

Данные, полученные при применении препарата после его регистрации

108534

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Очень редко

Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях.

Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко

Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

Частота неизвестна

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко

Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко

Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко - случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному

108534

слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты.

Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии.

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулы.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко

Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Редко

Венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда.

Частота неизвестна

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и /или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко

Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пневмонита.

108534

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко

Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.

Частота неизвестна

Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко

Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко

Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, такой как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфангиэктатический отёк. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания.

Частота неизвестна

Сообщалось о случаях стойкой алопеции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко

Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких.

Частота неизвестна

108534

После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей.

Передозировка

Симптомы

Имеется незначительное количество сообщений о передозировке.

Основными проявлениями передозировки являлись подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Лечение

В настоящее время антидот к доцетакселу не известен. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует, как можно быстрее, назначить Г-КСФ. При необходимости – симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома Р450-3А, или метаболизирующихся с их помощью, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и

108534

тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 частота развития побочных эффектов препарата Таксотер® может увеличиваться вследствие замедления его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов, совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола приводило к достоверному уменьшению (на 49 %) клиренса доцетаксела. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), то данную комбинацию следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»); при этом требуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости коррекция дозы препарата Таксотер®.

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизолон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизолона на фармакокинетику доцетаксела.

Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (> 95 %). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови.

Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови.

108534

Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их совместном применении.

Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50 % по сравнению с монотерапией карбоплатином.

Особые указания

Нейтропения

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер®. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении (< 500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таксотер® рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таксотер® возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500/мкл.

В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих химиотерапию по схеме TCF.

У пациентов получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC

108534

для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.

Реакции по стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется соблюдение осторожности у пациентов с нейтропенией, особенно при риске развития желудочно-кишечных осложнений. Развитие энтероколита возможно на протяжении всего лечения. Энтероколит может привести к смерти даже в первый день своего развития. Пациенты должны тщательно мониторироваться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел «Побочное действие»)

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут развиться в течение самых первых минут инфузии препарата Таксотер®, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у пациентов, получавших премедикацию. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®.

108534

У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.

Кожные реакции

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таксотер®. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (> 3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы > 6 ВГН, не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.

Задержка жидкости

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с

108534

асцитом. При появлении отеков показано ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

Лейкоз

При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ в связи с риском развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного лейкоза требуется гематологический контроль.

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»).

Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного

108534

отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию препарат Таксотер® + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР.

Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было.

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет отмечались на ≥ 10 % чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Таксотер® необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность

108534

(способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 мес после окончания химиотерапии и следует порекомендовать до начала лечения произвести консервацию спермы.

Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таксотер®.

Содержание этанола

В препарате Таксотер® содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (то есть до 0,385 мг (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл и до 1,58 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией).

Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.

Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер®

Препарат Таксотер® является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если раствор препарата Таксотер® или инфузионный раствор препарата Таксотер® попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании

108534

концентрата, или инфузионного раствора препарата Таксотер® на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Неоадъювантная химиотерапия рака молочной железы

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неоадъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижении полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для больных достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неоадъювантной химиотерапии.

Если ответ является минимальным после нескольких циклов неоадъювантной химиотерапии, или болезнь прогрессирует, в любой момент необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством, в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. Послеоперационная адъювантная терапия для этих пациентов состоит из завершения запланированной химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства, с последующей гормональной терапией у женщин с положительным статусом эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов. У больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Не проводилось каких-либо исследований по влиянию на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Однако развитие побочных реакций со стороны нервной системы, органа зрения, желудочно-кишечного тракта и др., а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакции и внимания (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Поэтому

108534

пациенты должны быть предупреждены о возможности потенциального влияния побочных эффектов на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы, и им рекомендуется во время лечения, если у них появляются побочные эффекты, не управлять транспортными средствами или пользоваться механизмами, а также не заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл в комплекте с растворителем.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий: по 0,61 мл (*для 20 мг/0,5 мл*) или 2,36 мл (*для 80 мг/2 мл*) концентрата во флакон бесцветного стекла, укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа «flip-off» зеленого цвета (*для 20 мг/0,5 мл*) или красного цвета (*для 80 мг/2 мл*).

Растворитель (13 % раствор этанола в воде для инъекций): по 1,98 мл (*для 20 мг/0,5 мл*) или 7,33 мл (*для 80 мг/2 мл*) растворителя во флакон бесцветного стекла, укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

Флакон с концентратом вместе с флаконом с растворителем в контурную ячейковую упаковку из ПВХ, запаянную полиэтиленовой пленкой. Контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от +2 °С до +25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Концентрат: *20 мг/0,5 мл* – 24 месяца.

80 мг/2 мл – 36 месяцев.

Растворитель – 36 месяцев.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

108534

Примечание. Дата истечения срока годности комплекта определяется по более ранней дате истечения срока годности компонента лекарственного препарата, входящего в комплект.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка:

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Brueningstrasse 50, D-65926 Frankfurt (Main), Germany.

Вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль качества:

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Brueningstrasse 50, D-65926 Frankfurt (Main), Germany

или

ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия.

302516, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

В случае упаковки препарата на ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия, претензии потребителей направлять по адресу:

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Тел./Факс: +7(486) 2 44 00 55.

МЗ РФ ФГБУ ИМЭЦ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

108534