МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Таксотер®

Регистрационный номер: П N013044/01

Торговое название: Таксотер®.

Международное непатентованное название 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% (V/V) - 191,1 мг, вода для инъекций до 1,5 мл.

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% (V/V) - 764,4 мг, вода для инъекций до 6,0 мл.

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.

Растворитель:

Прозрачный бесцветный раствор.

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 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 *P*-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 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 является дозозависимой 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 доцетаксела в плазме (C_{max}) 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, 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 системы изоферментов 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 часов 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 выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспататаминотрансферазы (АСТ) не более 1,5 их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы не более 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 плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина).

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. 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)

Операбельный РМЖ (Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, адъювантная химиотерапия):

- 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).

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ:

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

Немелкоклеточный рак легкого

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (Таксотер® в монотерапии).
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (Таксотер® в комбинации с цисплатином, терапия 1-ой линии).

Рак яичников

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

Рак предстательной железы

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

Рак желудка

- Метастатический рак желудка, включая рак зоны пищеводно-желудочного перехода (Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-ой линии).

Рак головы и шеи

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

Противопоказания

- Выраженные реакции повышенной чувствительности к доцетакселу или полисорбату 80.
- Исходное 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 препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома Р450-3А, или метаболизирующихся с помощью изоферментов цитохрома Р450-3А, таких как циклоспорин, терфенадин, противогрибковые средства из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Режим дозирования и способ применения

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

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

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

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

Таксотер® вводится внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 3 недели.

Рак молочной железы (РМЖ)

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 час после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция дозы»).

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м^2 вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2.

Для комбинации Таксотер® плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания 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 минут 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 минут.

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

Метастатический рак яичников

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

Рак предстательной железы

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

Рак желудка

Для лечения рака желудка рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой инфузии с последующей инфузией цисплатина 75 мг/м^2 в течение 1-3 часов (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. коррекция дозы) с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, получавшие Таксотер®-содержащие схемы лечения, профилактически получали антибиотики.

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 инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 часа (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациенты должны получить лучевую терапию.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-х часовой инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной 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 пациенты должны получить химиолучевую терапию. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция дозы

Общие принципы

Таксотер® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, 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.

Адъювантная терапия рака молочной железы

Больным 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.

Таксотер® в комбинации с цисплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл, 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.

Таксотер® в комбинации с кабецитабином

- Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина.
- При первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла Таксотер®/капецитабин, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, при этом во время следующего цикла 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 появлении токсичности или появлении любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таксотер® должно быть прекращено.

Таксотер® в комбинации с трастузумабом

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

Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом

Пациенты, получающие Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, длительной 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 упорном сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих 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 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20%.

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

У пациентов с немелкоклеточным 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).

Особые группы больных

Дети

Безопасность и эффективность препарата Таксотер® у детей изучена недостаточно. 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 месяца до 18 лет. 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).

Лица 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).

Больные с печеночной недостаточностью

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у больных с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. У больных с повышенным содержанием 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 повышенным содержанием билирубина в крови (>1 ВГН); у таких пациентов 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 больных с нарушениями функции печени.

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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 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).

НЕЛЬЗЯ применять Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл), состоящий из двух флаконов (концентрат и растворитель), вместе с формами выпуска препарата Таксотер® в 1 флаконе (20 мг/1 мл и 80 мг/4 мл).

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

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

Если флаконы с препаратом и растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 минут 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 даже через 5 минут 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 следует использовать больший объем жидкости для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Полученный раствор необходимо использовать в течение 4 часов путем внутривенной одночасовой инфузии при комнатной температуре 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.

Побочные действие

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

Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м^2 и 100 мг/м^2)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень частые

Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-КСФ. Число 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.

Частые

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).

Нечастые

Тяжелая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень частые

Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными (гиперемия кожных покровов; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лекарственная лихорадка или озноб).

Частые

Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения инфузии и назначения 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 частые

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 пределах одной недели после инфузии доцетаксела.

Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (потерей ногтей со стороны свободного края ногтя).

Алопеция.

Частые

Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.

Нечастые

Тяжелая алопеция.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые

Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит.

Частые

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

Нечастые

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частые

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

Нарушения со стороны нервной системы

Очень частые

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

Частые

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

Не частые

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 0 до 741 дня)

Нарушения со стороны сердца

Частые

Нарушения сердечного ритма.

Нечастые

Сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Частые

Повышение или понижение артериального давления, кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень частые

Одышка.

Частые

Тяжелая одышка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень частые

Миалгия.

Частые

Артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень частые

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

Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличения 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 прибавкой 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.

Частые

Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные и проявлявшиеся 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.

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, и без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

Таксотер® в комбинации с другими препаратами

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, содержания билирубина в крови; миалгии; астении.

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

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась меньшая частота развития 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. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острая миелоидная лейкемия, острая лейкемия.

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

Таксотер® в комбинации 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-стопного 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. 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 веса.

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.

Таксотер® в комбинации с трастузумабом

У больных, 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, костные боли, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия.

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

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином

При применении этой схемы химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия, включая диарею 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости; включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести; стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромотороная нейропатии; алопеция; астения и миалгия.

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

Комбинация препарата Таксотер® с преднизолоном или преднизоном

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 и 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе и 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, слезливость.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще наблюдались анемия, в том числе и 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; но реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезливость; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; конъюнктивит; снижение массы тела.

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

Данные, полученные при применении препарата после его регистрации

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

Очень редкие

Острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, связываемые 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 мультиорганной недостаточностью.

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщалось о редких случаях анафилактического шока, иногда со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

Нарушения со стороны нервной системы

Наблюдались редкие случаи развития судорог или преходящей потери сознания, иногда развившиеся во время инфузионного введения препарата.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о редких случаях развития слезотечения в сочетании с конъюнктивитом (или без него) и очень редких случаях обструкции слезного канала, приводящей к его разрыву. Наблюдались редкие случаи преходящих визуальных расстройств (вспышки света в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения инфузии.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Сообщалось о редких случаях ототоксического действия препарата, нарушениях слуха и/или потере слуха.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Редкие случаи тромбоэмболии и инфаркта миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, легочный фиброз. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пульмонита.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко наблюдались дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; перфорация желудка или кишечника; колит, включая ишемический; нейтропенический энтероколит; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о редких случаях развития гепатита, иногда со смертельным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редкие случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, а также многоформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные

средства и сопутствующие заболевания. Сообщалось о развитии подобных склеродермии изменений, которым обычно предшествует лимфангиэктатический отёк.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко сообщалось о феномене возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области.

Редко сообщалось о развитии отека легких.

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 (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома Р450-3А, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами CYP3A4, такими как противогрибковые препараты из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз (ритонавир), следует соблюдать осторожность.

Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 50%, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента CYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости.

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.

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 тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у больных, получающих терапию препаратом Таксотер®. 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 до 1500/мкл.

В случае получения Г-КСФ пациентами, получающими Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и /или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью назначение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему.

Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при назначении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует

рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием больных, получающих ТАС.

Реакции гиперчувствительности

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 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. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко фатальные анафилактические реакции. Появление реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Повторное введение препарата Таксотер® у пациентов, перенесших тяжелые реакции гиперчувствительности, запрещается.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У больных, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность 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, 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 больных с повышенными показателями функции 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 больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы >6 ВГН, Таксотер® применять не рекомендуется. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у больных с нарушениями функции печени.

Задержка жидкости

Необходимо тщательное наблюдение за больными с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков – ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков.

Лейкемия

При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу о*перабельного РМЖ* риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками.

Сердечная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию Таксотер® + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных 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 пациенток старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей была на ≥10% выше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥10% выше, чем у пациентов более молодого возраста.

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция, у пациентов старше 65 лет

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

Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения 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 % (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 и эпилепсией).

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер®

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

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

Специальных исследований не проводилось. 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. В связи с этим не рекомендуется во время лечения

препаратом Таксотер® управлять автомобилем и 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.

1. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий:* по 0,61 мл (для препарата Таксотер® 20 мг) или 2,36 мл (для препарата Таксотер 80 мг) препарата во флакон бесцветного стекла с резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой зеленого цвета (для препарата Таксотер® 20 мг) или красного цвета (для препарата Таксотер® 80 мг).

2. *Растворитель (13% раствор этанола в воде для инъекций):* по 1,98 мл (для препарата Таксотер® 20 мг) или 7,33 мл (для препарата Таксотер® 80 мг) растворителя во флакон бесцветного стекла с резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

Флакон с препаратом 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

Для препарата Таксотер 20 мг - 24 месяца, для препарата Таксотер® 80 мг – 36 месяцев.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания.

Рэйнхем Роуд Саут, Дагенхэм, Эссекс

RM10 7XS, Великобритания.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82/2.

Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

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

302516, Россия, Орловская область,

Орловский район, пос. Куликовский,
ул. Ливенская, д.1.
Тел/факс: +7(486) 2 44 00 55

И.о. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова