МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Таутакс

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000093-291217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Таутакс

Международное непатентованное наименование препарата (МНН): доцетаксел

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество: доцетаксел в пересчете на безводное вещество – 20 мг;

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0,5 мл, лимонная кислота безводная до pH 3,0-4,5, этанол (этанол безводный) – до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

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 фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел оказался активным в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости. In vivo доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Фармакокинетика

Фармакокинетика у взрослых

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α, β или 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, 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 (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится через желудочно-кишечный тракт в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве – в неизменном виде.

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥1,5 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; сведения о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

При комбинированном применения 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. 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 Таутакс 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 химиотерамии 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 Таутакс в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)).

Неоадъювантная терапия

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

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ

- метастатический и/или местно-распространенный РМЖ (препарат Таутакс в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии).

- метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таутакс в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии).

- местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таутакс в монотерапии).

- местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таутакс в комбинации с капецитабином).

Немелкоклеточный рак легкого:

- неоперабельный, местно распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с цисплатином или карбоплатином) в качестве терапии 1-ой линии или в монотерапии в качестве терапии 2-ой линии при неэффективности химиотерапии, основанной на препаратах платины;

Рак яичников:

- метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (доцетаксел в монотерапии, терапия 2-ой линии);

Рак головы и шеи:

- местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

Рак предстательной железы:

- метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизоном или преднизолоном).

Рак желудка:

- метастатический рак желудка, включая кардиальный отдел, (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-ой линии.

Противопоказания

- Выраженные реакции повышенной чувствительности на доцетаксел или другие компоненты препарата
- Исходное число нейтрофилов <1500/мкл
- Выраженные нарушения функции печени
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет.

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан в период беременности и грудного вскармливания.

Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии пациентам необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

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

Таутакс вводится внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 3 недели.

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

У пациентов с 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 Таутакс.

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

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адъювантной терапии пациентов с операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м^2 через 1 час после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые 3 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 Таутакс:

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 3 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 РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таутакс:

- 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 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 препарат Таутакс плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Таутакс 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 2 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, рекомендуемая монотерапия доксетакселом в дозе 75 мг/м^2.

Метастатический рак яичников

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

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, у которых применяются препараты, содержащие доцетаксел, 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 Таутакс 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 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 при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таутакс 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-х 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.

Рак предстательной железы

Для лечения пациентов с раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м^2 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка

Для лечения рака желудка рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина в дозе 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 внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующее дополнительное введение жидкости (гидратацию) при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение

Г-КСФ.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Таутакс должен вводиться при количестве нейтрофилов ≥1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов <500/мкл, длительностью более одной недели, или развитии выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, доза этого препарата для следующих введений 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 применении доцетаксела в дозе 60 мг/м^2, лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таутакс, для лечения РМЖ

Адъювантная терапия РМЖ

Пациенткам РМЖ, получающим адъювантную терапию препаратом Таутакс 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 Таутакс 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 Таутакс 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 Таутакс в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

Препарат Таутакс в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном РМЖ 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, а доза доцетаксела 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, в зависимости от схемы химиотерапиии, дозу доцетаксела 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 Таутакс в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таутакс см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Таутакс 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 этом во время следующего цикла лечения вводится 100 % первоначальной дозы. У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, затем лечение препаратом Таутакс возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любом последующем проявлении токсичности или появлении любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таутакс должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таутакс при немелкоклеточном раке легкого

Препарат Таутакс в комбинации с цисплатином или карбоплатином

Для пациентов, которые первоначально будут получать препарат Таутакс в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином, и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле лечения 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 медицинскому применению цисплатина.

Комбинация препарата Таутакс с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Таутакс в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточное дополнительное введение жидкости (гидратацию). Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Таутакс следует уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таутакс с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2. При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Таутакс рекомендуется уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Последующие циклы препарата Таутакс 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, поулчающих препарат Таутакс 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 Таутакс на 20 %.
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы ФУ и препарата Таутакс 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 Таутакс на 20 %.
Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах. Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таутакс на 20 %.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН, или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышенной концентрацией билирубина (>1 ВГН) и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы (>6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы, и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

Комбинация препарата Таутакс с цисплатином и фторурацилом при лечении рака желудка не применялась у пациентов с повышенной активностью АЛТ и/или АСТ (>1,5 ВГН) в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы (>2,5 ВГН) и в сочетании с повышенной концентрацией билирубина (>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 Таутакс в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

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

Пожилые пациенты

С учетом анализа фармакокинетических данных какие-либо специальные рекомендации по применению доцетаксела у пожилых пациентов отсутствуют.

При комбинации с капецитабином у пациентов 60 лет и старше рекомендуется снижение стартовой дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

Приготовление раствора для инфузии

Препарат Таутакс, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/ 1 мл, в формах выпуска в одном флаконе НЕЛЬЗЯ применять для одной внутривенной инфузии вместе с формами выпуска препарата доцетаксел в двух флаконах (концентрат и растворитель).

Концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/ 1 мл), в форме выпуска в одном флаконе не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор. Каждый флакон предназначен для однократного применения и должен быть сразу же использован. Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора. Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора препарата Таутакс 20 мг/1 мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой калибра 21G и вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащие 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида (введение концентрата проводится путем однократного введения в емкость с инфузионным раствором всей необходимой дозы). Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузий, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 6 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при хранении при комнатной температуре и обычных условиях освещенности. После приготовления инфузионного раствора в асептических условиях была продемонстрирована его физическая и химическая стабильность в течение 48 ч при хранении при температуре 2-8 °С в емкости не из ПВХ.

Концентрат и раствор Таутакса для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка их вводить нельзя и следует утилизировать.

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

Побочное действие

Ниже перечислены реакции в зависимости от частоты развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и < 1/10); не часто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10 000 и <1/1000); очень редко (< 1/10 000).

Монотерапия доцетакселом

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 и бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам; сыпь сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лихорадка или озноб).

Часто

Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.

Нарушение со стороны кожных покровов 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 или 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 возникают в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела.

Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоение ногтевой пластины от ногтевого ложа). Алопеция.

Часто

Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения 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

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 0 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.

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 и увеличении массы тела. 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.

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.

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

При применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией доцетакселом 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, повышение концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией доцетакселом отмечена 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), 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, аменорея, астения, которые сохранялись до конца периода наблюдения.

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

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином наблюдалось 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 онихолиз; 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 массы тела.

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

Доцетаксел в комбинации с цисплатином или карбоплатином

При применении этой схемы химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; 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 нейропатия и, в меньшей степени, нейромоторная нейропатия; алопеция; астения и миалгия.

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

Доцетаксел в комбинации с преднизолоном или преднизоном

При применении доцетаксела с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией доцетакселом значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов, таких как: анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; инфекции; нейтропения, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения; фебрильная нейтропения; слабость; аллергические реакции; нейросенсорные и нейромоторные реакции; алопеция; сыпь; десквамация; тошнота; диарея; стоматит; рвота; анорексия; миалгия; артралгия; задержка жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще наблюдались анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе 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 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.

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом (по сравнению с монотерапией доцетакселом), чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушения вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия, токсические явления 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности, 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, боль 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.

Данные, полученные при применении доцетаксела в клинической практике

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 со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко

Судороги или преходящие потери сознания, иногда развившиеся 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 слезотечению. 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

Ототоксическое действие препарата, нарушения слуха и/или потеря слуха, включая случаи, ассоциирующиеся с другими ототоксическими препаратами.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Редко

Случаи венозных тромбоэмболических осложнений и инфаркта миокарда.

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко

Случаи гепатита, иногда со смертельным 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 средства и сопутствующие заболевания. Сообщалось о случаях стойкой алопеции (частота неизвестна).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко

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

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 развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией.

Передозировка

Основные ожидаемые проявления передозировки включают в себя подавление костного мозга, периферическую нейропатию и воспаление слизистых оболочек. Антидот доцетаксела не известен. В случае передозировки пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно скорее ввести Г-КФС. Другие симптоматические мероприятия применяются при необходимости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования in vitro показали, что биотрансформация доцетаксела может измениться при одновременном применении веществ: индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

In vitro лекарственные средства, прочно связывающиеся с белками плазмы, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не влияли на связывание доцетаксела с белками плазмы. Доцетаксел не влияет на связывание с белком дигитоксина.

При использовании доцетаксела в комбинации с доксорубицином клиренс доцетаксела увеличивался при сохранении его эффективности. При этом клиренс доксорубицина и концентрация доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме не менялся.

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином или карбоплатином был подобным таковому, наблюдаемому при монотерапии доцетакселом. Фармакокинетический профиль цисплатина при его введении сразу же после внутривенной инфузии доцетаксела был подобен таковому, наблюдаемому при введении одного цисплатина.

Влияния доцетаксела на фармакокинетику (максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) главного метаболита капецитабина (5'-дезокси-5-фторуридина) и влияния капецитабина на фармакокинетику (C_{max} и AUC) доцетаксела не выявлено.

Особые указания

Нейтропения

Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таутакс.

При развитии выраженной нейтропении (< 500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таутакс рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таутакс возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам получающим препарат Таутакс в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью введение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложнений 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 применении препарата Таутакс 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 пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно

наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата Таутакс, 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 Таутакс и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таутакс.

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 появлением 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 Таутакс составляет 75 мг/м^2.

Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таутакс. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ/АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы >6 ВГН, препарат Таутакс применять не рекомендуется.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таутакс 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 асцитом. При появлении отеков - ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

Сердечная недостаточность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу

метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Если пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.

Лейкоз

При применении комбинации препарата Таутакс с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазий и/или миелоидного лейкоза требует гематологического наблюдения за пациентками.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулярной области. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, срочно должны пройти полное офтальмологическое обследование.

В случае диагностирования кистозного отека макулярной области 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 химиотерапию доцетаксел + 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 Таутаксом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, изменения ногтей встречались на ≥10 % чаще чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше лихорадка, диарея, анорексия и периферические отеки встречались на 10 % чаще чем у пациентов более молодого возраста. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом такие побочные реакции, как летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция, встречалась на ≥10 % чаще у пациентов старше 65 лет, 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 Таутакс 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 наступления у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таутакс.

Содержание этанола

В препарате Таутакс содержится этанол. 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 Таутакс

Препарат Таутакс 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 Таутакс попадает на кожу, ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата, или инфузионного раствора препарата Таутакс на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Неоадъювантная химиотерапия РМЖ

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 достижения полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для пациентов, 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

лимфодессекцией. 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния доцетаксела на способность управлять транспортными средствами, механизмами, 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 реакций и внимания. В связи с этим не рекомендуется во время лечения препаратом Таутакс управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/ 1 мл.

По 1 мл, 2 мл, 4 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 6,25 мл, 7,5 мл, 8 мл и 9 мл во флаконы.

По 1 флакону с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 3 или 5 флаконов с инструкцией по применению в пачке с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 20, 35, 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробках из картона (для стационаров).

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2°С до 8°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53

Директор по регуляторным вопросам
ООО «ВЕРОФАРМ» С.М. Выровщикова