

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Таутакс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Таутакс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: доцетаксел

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Состав на 1 мл концентрата

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 абсолютированный, этанол до 1 мл
безводный)

Описание

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

Код АТХ: L01CD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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 его концентрация достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел оказался активным в отношении некоторых клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин (p-gP), который кодируется геном множественной

устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Фармакодинамические эффекты

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

Фармакокинетика

Фармакокинетика у взрослых

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

Абсорбция

Одночасовой инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м² 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.

Распределение

Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

Биотрансформация

Доцетаксел более чем на 95 % связывается с белками плазмы крови. Доцетаксел после окисления трет-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома P450.

Элиминация

После окисления доцетаксел в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт с калом (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве — в 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) $\geq 1,5$ верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы $\geq 2,5$ 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 отсутствуют.

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

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

Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела ($C_{\max}$, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR). Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии. 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 химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2–3), возраст менее 35 лет)

- *Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таутакс® в комбинации с трастузумабом (схема АС TH))

Неoadъювантная 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:

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

Рак яичников:

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

Рак предстательной железы:

- Метастатический, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном)
- Метастатический, гормоно-чувствительный рак предстательной железы (в комбинации с антиандрогенной терапией (ААТ) с преднизолоном или преднизолоном или без преднизона или преднизолона)

Рак желудка (аденокарцинома):

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

Рак головы и шеи:

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

Противопоказания

- Выраженные реакции повышенной чувствительности на доцетаксел или другие компоненты препарата
- Количество нейтрофилов в периферической крови $<1500/\text{мкл}$
- Выраженные нарушения функции печени
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет

При применении доцетаксела в комбинации с другими препаратами следует также учитывать противопоказания к их применению.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется избегать наступления беременности и зачатия ребенка, а также немедленно информировать лечащего врача, если это произойдет.

В связи с генотоксическим действием доцетаксела женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 2 месяцев после окончания терапии.

Мужчинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 4 месяцев после окончания химиотерапии.

Беременность

Препарат противопоказан в период беременности. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию). Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

Способ применения и дозы

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

Для предупреждения реакций гиперчувствительности, 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 метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения препарата Таутакс®.

У пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы, независимо от одновременного использования преднизона или преднизолона, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения препарата Таутакс®.

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Таутакс® вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 75 мг/м² через 1 час после введения доксорубицина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) 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): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5–8): препарат Таутакс® (Т) 100 мг/м² 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: препарат Таутакс® 100 мг/м²,
 - День 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;
 - Циклы 6–8:
 - День 1: препарат Таутакс® 100 мг/м² 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.
- Лечение трастузумабом 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): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.
- Т (циклы 5–8): препарат Таутакс® (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии препарат Таутакс® 75 мг/м² вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м², в качестве терапии второй линии рекомендуемая доза препарата Таутакс® в монотерапии составляет 100 мг/м². Для комбинации препарат Таутакс® плюс трастузумаб

рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 100 мг/м² каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия препарата Таутакс® проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы препарата Таутакс® 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 рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 75 мг/м² каждые 3 недели, а капецитабин — 1250 мг/м² 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: препарат Таутакс® 75 мг/м², сразу после него — введение цисплатина 75 мг/м² в течение 30–60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30–60 мин. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия препаратом Таутакс® в дозе 75 мг/м².

Метастатический рак яичников

Для терапии 2-ой линии рака яичников рекомендованная доза препарата Таутакс® — 100 мг/м² каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 75 мг/м² 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в течение 6 курсов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендуемая доза препарата Таутакс® составляет 75 мг/м² в виде однократной 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 $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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 гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (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, у которых применялись 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 однокласовой 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 $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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 однокласовой 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 $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Таутакс® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ длительностью более 1 недели, развития выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии препаратом Таутакс® доза 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 препарата Таутакс® в дозе 60 мг/м^2 , лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таутакс®, для лечения РМЖ

Адьювантная терапия РМЖ

Пациенткам с РМЖ, получающим адьювантную 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 препарата Таутакс® до 60 мг/м^2 .

Препарат Таутакс® в химиотерапевтической схеме АС Т

При операбельном и местно-распространенном раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неадьювантной 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 адьювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ во всех последующих циклах, а доза препарата Таутакс® 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 химиотерапии дозу препарата Таутакс® 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/м².

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 получали препарат Таутакс® в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином или карбоплатином, и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле лечения снижалось до 25000/мкл (комбинация с цисплатином), или до 75000/мкл (комбинация с карбоплатином), у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза препарата Таутакс® в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м².

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/м² до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таутакс® с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Таутакс® рекомендуется

уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². 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, получающих 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 см. их инструкции по медицинскому применению.

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

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Таутакс® у детей не изучена, имеется ограниченный опыт применения у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Таутакс® при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес до 18 лет. Препарат Таутакс® 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 препарата Таутакс® у пожилых пациентов отсутствуют.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², 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/м². 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 препарат Таутакс®.

Комбинация препарата Таутакс® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком 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 препарат Таутакс®.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таутакс® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени. При применении доцетаксела у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Отсутствуют данные по применению препарата Таутакс® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Приготовление раствора для инфузии

Препарат Таутакс® концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/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/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/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 препарата Таутакс® 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 его 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 препарата Таутакс® 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

Резюме нежелательных реакций

Наиболее частыми реакциями, связанными с применением доцетаксела были: инфекции, нейтропения, аллергические реакции, в том числе «приливы крови» к коже, сыть, зуд, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, обратимые кожные реакции.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были: тяжелые инфекции со снижением количества нейтрофилов, тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом, тяжелые аллергические реакции, бронхоспазм, тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции, желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые кожные реакции.

Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организацией здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко

(<1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Монотерапия доцетакселом (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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, Анемия (гемоглобин <11 г/дл);	Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови <500/мкл; Тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и с летальным исходом, Тромбоцитопения (<100000/мкл), Кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией <50000/мкл, Тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл);	Тяжелая тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии доцетаксела и бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам,	Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	сыпь в сочетании с зудом и без него, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб);	инфузии и проведения соответствующей терапии		
Нарушение со стороны кожных покровов и подкожных тканей	Обратимые кожные реакции, обычно или слабо, или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на кистях и стопах (включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром), а также руках, 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	Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом	Тяжелая алопеция	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, Рвота, Диарея, Анорексия, Стоматит	Тяжелая тошнота; Тяжелая рвота; Тяжелая диарея; Запор; Тяжелый стоматит; Эзофагит; Боли в животе, включая	Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, Тяжелые запоры, Тяжелый эзофагит	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		сильные желудочно-кишечные кровотечения		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		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	Легко или умеренно выраженная периферическая сенсорная нейропатия: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений	Тяжелая периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия (3-4 степени тяжести), в некоторых случаях (2%) требующие прекращения лечения	Тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии 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		Нарушения сердечного ритма	Сердечная недостаточность	
Нарушения со стороны сосудов		Повышение или понижение артериального давления		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Одышка	Тяжелая одышка		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
средостения				
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	Артралгия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца или дыхательных путей. Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто – о развитии плеврального и перикардального выпота, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные, с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения	Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, экстравазации или отека вены. 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	Тяжелый генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца и дыхательных путей	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	артериального давления	задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м ² а без проведения премедикации - 489,7 мг/м ²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии		

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

В целом нежелательные явления у пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, аналогичны таковым при применении доцетаксела в монотерапии.

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; наблюдалась 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; периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы; повышения концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: инфекции; нейтропенические инфекции; анемия; нейтропения (в том числе фебрильная нейтропения); тромбоцитопения; реакции

гиперчувствительности; анорексия; нарушение вкусовых ощущений; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; обморок; сонливость; конъюнктивит; повышенное слезотечение; аритмия; «приливы» крови; артериальная гипотензия; флебит; лимфатический отек; периферический отек; кашель; тошнота; стоматит; рвота; диарея; запор; боль в животе; алоpecia; поражение ногтей; поражение кожи; миалгия; артралгия; аменорея; астения; лихорадка при отсутствии инфекции; увеличение/снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3–4 степени тяжести.

Дополнительно наблюдались: колит; энтерит; перфорация толстой кишки без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения); острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром; аритмии всех степеней тяжести; артериальная гипотензия всех степеней тяжести; застойная сердечная недостаточность.

При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; острый лейкоз (1 случай); алоpecia (в т.ч. с усилением проявления алопции во время наблюдения); аменорея; астения; лимфатический отек; периферический отек; периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких НР разрешились в период наблюдения.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: стоматит; диарея; тошнота; рвота; запор; боль в животе; боль в верхней части живота; диспепсия; сухость в полости рта; ладонно-подошвенный синдром; алоpecia; поражение ногтей; изменение цвета ногтей; онихолиз; дерматит; эритематозная сыпь; астения; лихорадка; повышенная утомляемость; слабость; боль в конечностях; летаргия; болевой синдром; нарушение вкусовых ощущений; парестезия; головокружение; головная боль; периферическая нейропатия; анорексия; снижение аппетита; обезвоживание; снижение массы тела; повышенное слезотечение; миалгия; артралгия; боль в спине; отеки нижних конечностей; боль в горле; одышка; кашель; носовое кровотечение; кандидоз ротовой полости; нейтропения; анемия; тромбоцитопения; гипербилирубинемия.

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 трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом отмечались

следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: астения; повышенная утомляемость; воспаление слизистой оболочки; лихорадка; болевой синдром; летаргия; боль в грудной клетке; гриппоподобное состояние; озноб; алоpecia; поражение ногтей; сыпь; эритема; периферический отек; увеличение массы тела; лимфатический отек; тошнота; диарея; рвота; запор; стоматит; боль в животе; диспепсия; парестезия; головная боль; нарушение вкусовых ощущений; гипестезия; фебрильная нейтропения или нейтропенический сепсис; назофарингит; миалгия; артралгия; боль в конечностях; боль в спине; боль в костях; кашель; одышка; боль в области глотки и гортани; носовое кровотечение; ринорея; слезотечение; конъюнктивит; анорексия; бессонница; токсическое поражение ногтей.

По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых НР.

Чаще отмечались нежелательные реакции 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности (особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии), однако реже наблюдалась нейтропения 3–4 степени тяжести.

Доцетаксел в схеме АС ТН (см. раздел «Способ применения и дозы»)

Применение этой схемы по сравнению с монотерапией доцетакселом сопровождалось увеличением частоты возникновения многих НР: чаще наблюдались алоpecia; анемия, включая анемию 3–4 степени тяжести; тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; стоматит/фарингит; изменение вкусовых ощущений; рвота; диарея; запор; анорексия; боли (в том числе спастические) в животе; повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; гипербилирубинемия; миалгия; изменение ногтей; артралгия; инфекции с нейтропенией 3–4 степеней тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения частоты фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3–4 степени тяжести; задержка жидкости; периферическая сенсорная и моторная нейропатия; сыпь и десквамация; аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница; повышение концентрации креатинина в крови; повышенная утомляемость; нерегулярные менструации; «приливы» крови к кожным покровам; слезотечение; диспепсия/изжога; головная боль; одышка; увеличение массы тела; снижение массы тела; лихорадка (без нейтропении); боль в костях; болевой синдром; конъюнктивит; головокружение; предобморочное состояние; ладонно-подошвенный синдром; носовое кровотечение; сухость кожи; кашель; ринит; озноб; реакция в месте введения препарата; сухость во рту; тахикардия (в том числе

синусовая); артериальная гипотензия; лейкоцитопения; инфекции с неизвестным абсолютным числом нейтрофилов; инфекции без нейтропении.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; рвота; диарея 3–4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3–4 степени тяжести; запор; 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; периферическая сенсорная и, в меньшей степени, моторная нейропатия; алоpecia; астения и миалгия.

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

Доцетаксел в комбинации с преднизолоном или преднизонам

При применении доцетаксела с преднизолоном или преднизонам для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по сравнению с монотерапией доцетакселом значительно уменьшалась частота возникновения НР: анемии, в том числе 3–4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3–4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; периферической сенсорной и моторной нейропатии; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение; кашель; одышка; повышенная утомляемость; слезотечение; изменение ногтей.

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизонам и антиандрогенной терапией для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести); анемия; реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести); диабет (в том числе ≥ 3 степени тяжести); анорексия; бессонница (в том числе ≥ 3 степени тяжести); сенсорная нейропатия (в том числе ≥ 3 степени тяжести); головная боль; головокружение; нарушение зрения; артериальная гипотензия; одышка (в том числе ≥ 3 степени тяжести); кашель; инфекции верхних

дыхательных путей (в том числе ≥ 3 степени тяжести); фарингит; диарея (в том числе ≥ 3 степени тяжести); стоматит; запор; тошнота; диспепсия; боль в животе; метеоризм; рвота (в том числе ≥ 3 степени тяжести); алоpecia (в том числе ≥ 3 степени тяжести); изменения ногтей (в том числе ≥ 3 степени тяжести); сыпь; миалгия; гриппоподобные симптомы; летаргия (в том числе ≥ 3 степени тяжести); астения; повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести); кандидоз полости рта; задержка жидкости; гипокальциемия; гипофосфатемия (в том числе ≥ 3 степени тяжести); гипокалиемия.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще наблюдались нейтропения; 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; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; миалгия; алоpecia; 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; запор; желудочно-кишечное кровотечение; боль (в том числе спастическая) в животе; нарушение вкуса, осязания и обоняния.

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

Данные, полученные при применении доцетаксела в пострегистрационном периоде

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами			Вторые первичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами,

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	и/или облучением			ассоциированными с развитием вторых первичных новообразований
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических нежелательных реакциях. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью
Нарушения со стороны иммунной системы		Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, данные случаи очень редко приводили к летальному исходу		Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел
Нарушения со стороны нервной системы		Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся		

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		во время внутривенного инфузионного введения препарата		
Нарушения со стороны органа зрения		Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него	Случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов,	

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулы.	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов.		
Нарушения со стороны сердца		Венозные тромбозомболические осложнения и инфаркт миокарда		У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином фторурацилом или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная		Пневмония

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		я болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения - редкие случаи радиационного пневмонита.		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Дегидратация как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит, перфорацию желудка или кишечника, редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции		Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями	

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			и печени Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез). Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфостаз. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующая инфекция, одновременно принимаемые другие	Сообщалось о случаях стойкой алопеции

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			лекарственные средства и сопутствующие заболевания	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Дегидратация, отек легких		После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				гипокалиемии, гипомегниемии и гипокальциемии, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей. Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли, иногда с летальным исходом
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				Сообщалось о случаях развития миозита при применении доцетаксела

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 пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости – симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Вещества индуцирующие или ингибирующие изоферменты цитохрома CYP3A или метаболизирующиеся с помощью изоферментов CYP3A

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.

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

Преднизон

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.

Лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

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.

Доксорубицин и циклофосфамид

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

Карбоплатин

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

Особые указания

Нейтропения

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таутакс®. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таутакс® рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таутакс® возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500 /мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таутакс® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении схемы TCF 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 химиотерапевтическую схему TCF.

Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таутакс® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии РМЖ по схеме TAC 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 TAC.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления реакций гиперчувствительности 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 летальные анафилактические реакции. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таутакс[®] и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таутакс[®]. У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.

Кожные реакции

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»). При применении доцетаксела сообщалось о возникновении тяжелых реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез. Пациенты должны быть информированы о симптомах и признаках этих серьезных кожных реакций и находиться под наблюдением врача. В случае развития серьезных кожных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии доцетакселом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м², и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более чем в 1,5 раза превышающую ВГН в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых НР, 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/м². 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 и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы >6 ВГН не может быть

рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела 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.

Вторые первичные злокачественные новообразования

При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторых первичных злокачественных новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии.

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Если пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые 3 месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. инструкцию по применению трастузумаба. У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.

Нарушения со стороны органа зрения

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

В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел

«Побочное действие»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих химиотерапию доцетаксел + капецитабин, в сравнении с пациентами моложе 60 лет, чаще наблюдались связанные с лечением НР 3 и 4 степени тяжести, связанные с лечением серьезные НР и ранняя отмена лечения вследствие развития НР.

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

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, изменения ногтей, развитие анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела встречались на ≥ 10 % чаще чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоно-чувствительного рака предстательной железы (STAMPEDE) 296 пациентов (из 545) были в возрасте 65 лет и старше, а 48 пациентов были в возрасте 75 лет или старше. Сообщения о НР с повышенной частотой (по меньшей мере на 10 %) среди пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами отсутствуют. В небольшой подгруппе пациентов в возрасте 75 лет и старше наблюдалась тенденция к более частым нежелательным реакциям по сравнению с более молодыми пациентами. Сообщается о повышенной частоте возникновения (по меньшей мере на 10 %) нейтропении, анемии, диареи, одышки и инфекций верхних дыхательных путей у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Оценка причинно-следственной связи данных нежелательных реакций с лечением не проводилась. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет отмечались на ≥ 10 % чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 2 месяцев после окончания терапии. Мужчинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 4 месяцев после

окончания химиотерапии.

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию). Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселем следует рассмотреть возможность консервации спермы.

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

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таутакс®.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли при применении доцетаксела. Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (т. е. с нарушением функции почек, гиперурикемией, объемной опухолью) должны находиться под тщательным контролем для соответствующего контроля этого синдрома. До начала лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию и провести лечение, направленное на снижение повышенного уровня мочевой кислоты.

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, печеночной недостаточностью и эпилепсией). Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось каких-либо исследований по влиянию доцетаксела на способность управлять транспортными средствами и механизмами. 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 (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

В связи с этим во время лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами или пользоваться механизмами, а также не заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

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

По 1 мл, 2 мл, 4 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 6,25 мл, 7,5 мл и 8 мл во флаконы из стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками с внутренним инертным фторполимерным покрытием, с обкаткой алюминиевыми или алюмо-пластиковыми колпачками.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

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

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

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Тел./факс: (4922) 37-98-28

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Адрес принятия претензий: Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18,
стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: info@veropharm.ru