

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доцетаксел Сандоз®

Регистрационный номер:

Торговое название: Доцетаксел Сандоз®.

Международное непатентованное название: доцетаксел.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав:

1 мл концентрата содержит: *действующее вещество:* доцетаксел (безводный) - 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* полисорбат 80 - 80,000 мг, макрогол 300 - 648,000 мг, лимонная кислота безводная - 4,000 мг, этанол 96 % - 275,900 мг.

Описание: прозрачная, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CD02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доцетаксел - противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Активен в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости к химиотерапевтическим препаратам.

Фармакокинетика

Кинетика доцетаксела является дозозависимой и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 4 мин, 36 мин и 11,1 ч, соответственно. Связь с белками плазмы крови - более 95 %. После однократной инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м² средние значения максимальной концентрации доцетаксела в плазме крови (C_{max}) составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг·ч/мл. Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

В течение 7 дней доцетаксел выводится почками и кишечником после окисления тертбутиловой эфирной группы с участием цитохрома Р450 (6 % и 75 % от введенной дозы, соответственно). Приблизительно 80 % препарата, выводимого кишечником, обнаруживается в течение 48 ч в виде основного неактивного метаболита и 3 менее значимых неактивных метаболитов, и в очень незначительном количестве - в неизмененном виде. Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. У пациентов с признаками незначительно выраженных нарушений функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы $\geq 2,5$ ВГН) общий клиренс снижается на 27 % по сравнению со средним показателем. Клиренс доцетаксела не меняется у пациентов с легкой или умеренной задержкой жидкости; сведений о клиренсе препарата у пациентов с выраженной задержкой жидкости нет.

Показания к применению

- адъювантная терапия нематастатического операбельного рака молочной железы (РМЖ) без поражения регионарных лимфоузлов в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом 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/нуклеарная степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет);

- местно-распространенный или метастатический РМЖ в качестве терапии 1-й линии (в комбинации с доксорубицином) или 2-й линии в монотерапии при неэффективности предшествующего лечения (антрациклины или алкилирующие средства) или в комбинации с капецитабином (если предшествующее лечение включало антрациклины);
- метастатический РМЖ с экспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом (в случае отсутствия предшествующей химиотерапии);
- неоперабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого в комбинации с цисплатином в качестве терапии 1-й линии;
- местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого в монотерапии в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей химиотерапии;
- метастатический рак яичников в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии;
- неоперабельный местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-й линии;
- метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизоном);
- метастатический рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения (в комбинации с цисплатином и фторурацилом), в качестве терапии 1-й линии.

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к доцетакселу или другим компонентам препарата;
- нейтропения (исходное количество нейтрофилов в периферической крови $< 1500/\text{мкл}$);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома P450-3A, или метаболизирующихся с помощью изоферментов цитохрома P450-3A, таких как циклоспорин, терфенадин, противогрибковые средства из группы имидазолов (кетконазол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир).

Способ применения и дозы

Внутривенно инфузионно (в течение 1 ч) 1 раз в 3 недели.

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости, всем пациентам (за исключением пациентов с раком предстательной железы - см. ниже) до введения доцетаксела при отсутствии противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидами (ГКС), например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг 2 раза в день) в течение 3-х дней, начиная за один день до введения доцетаксела.

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

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего

фактора (Г-КСФ).

Рак молочной железы (РМЖ)

При адъювантной терапии неметастатического операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата - 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубина (50 мг/м^2) и циклофосфида (500 мг/м^2) каждые 3 недели. Курс лечения - 6 циклов.

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии доза доцетаксела - 75 мг/м^2 (вводится в комбинации с доксорубином (50 мг/м^2)); в качестве терапии 2-й линии рекомендуемая доза доцетаксела в монотерапии - 100 мг/м^2 .

Для комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза доцетаксела - 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). В отношении дозы трастузумаба и способа его введения - см. инструкцию по применению трастузумаба.

При комбинации с капецитабином (1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим недельным перерывом) рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м^2 каждые 3 недели.

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).

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

Метастатический рак яичников

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

Рак предстательной железы

Рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения

Для лечения рака желудка рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой инфузии с последующей инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в 1-й день). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую 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 соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. коррекция дозы) с профилактической целью показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Рак головы и шеи

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой инфузии с последующим введением также в виде 1-часовой инфузии цисплатина (75 мг/м^2) в 1-й день и последующей 24-часовой непрерывной инфузией фторурацила (750 мг/м^2) в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациенты должны получить лучевую терапию.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного нерезектабельного рака головы и шеи (с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день с последующей 0,5-3-часовой инфузией цисплатина (100 мг/м^2) и с последующей непрерывной инфузией

фторурацила (1000 мг/м^2) с 1 по 4-й день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, курс лечения - 3 цикла. После химиотерапии пациенты должны получить химиолучевую терапию.

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций антибиотиками.

Коррекция дозы

Общие принципы

Доцетаксел должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ длительностью более одной недели, выраженных или усиливающихся при повторных введениях кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2 , лечение следует прекратить.

Адъювантная терапия рака молочной железы

Пациентам с неметастатическим раком молочной железы, получающим адъювантную терапию доцетакселом в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, у которых развилась фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция, во всех последующих циклах необходимо снизить дозу доцетаксела до 60 мг/м^2 . У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2 .

В комбинации с цисплатином

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

В комбинации с капецитабином

При первом появлении токсичности 2 степени, которая сохраняется к началу следующего цикла доцетаксел/капецитабин, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени, 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 в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени, затем лечение доцетакселом возобновляется в дозе 55 мг/м^2 .

При любых последующих проявлениях токсичности или появлении любых видов токсичности 4 степени введение доцетаксела должно быть прекращено.

Рекомендации по коррекции доз капецитабина приведены в инструкции по применению препарата.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом

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

Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропии, длительной нейтропии или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела снижают с 75 до 60 мг/м^2 . При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропии дозу доцетаксела снижают с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2 . При развитии тромбоцитопении 4 степени дозу доцетаксела снижают с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов $>1500/\text{мкл}$ и

тромбоцитов >100000/мкл. При стойком сохранении токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендации по коррекции доз при развитии токсичности у пациентов, получающих доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %
Диарея 4 степени	Первый эпизод: снизить дозы доцетаксела и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение
Стоматит/мукозит 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах Третий эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %
Стоматит/мукозит 4 степени	Первый эпизод: прекратить прием только ФУ при последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу доцетаксела на 20 %

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, превышающей более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или щелочной фосфатазы, превышающей более чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м². У пациентов с повышением концентрации билирубина и/или активности «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, применять Доцетаксел Сандоз® не рекомендуется, за исключением строгих показаний.

Пациенты пожилого возраста

Специальные инструкции по применению доцетаксела у пациентов пожилого возраста отсутствуют. При комбинации с капецитабином у пациентов старше

60 лет рекомендуется снижение стартовой дозы капецитабина в соответствии с инструкцией на препарат.

При комбинировании доцетаксела с другими противоопухолевыми препаратами дозу (в т.ч. коррекцию дозы), способ применения необходимо подбирать согласно инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств.

Приготовление раствора для инфузий

Доцетаксел Сандоз[®], концентрат для приготовления раствора для инфузий, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата с концентратом для приготовления раствора для инфузий следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора.

Необходимый объем концентрата доцетаксела для приготовления инфузионного раствора, 10 мг/мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой, и вводится в мешок для инфузий или флакон с 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации доцетаксела не более 0,74 мг/мл (введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы). Полученный инфузионный раствор следует перемешать путем медленного переворачивания мешка для инфузий или флакона. Полученный раствор следует использовать в течение 4 ч (включая 1-часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Раствор для инфузий перед введением необходимо осмотреть; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития

следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Монотерапия

Со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: обратимая нейтропения в среднем через 7 дней (у пациентов, получавших ранее химиотерапию, этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропии (менее 500 клеток/мкл) - 7 дней; фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения, инфекции;

часто: тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови менее 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию в т.ч. с летальным исходом; тромбоцитопения менее 100000/мкл, кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией менее 50000/мкл и анемией (концентрация гемоглобина менее 11 г/дл), в т.ч. тяжелой (концентрация гемоглобина менее 8 г/дл);

нечасто: тяжелая тромбоцитопения;

частота неизвестна: угнетение костномозгового кроветворения и другие гематологические побочные реакции; развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом и мультиорганной недостаточностью.

Со стороны иммунной системы

очень часто: аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала инфузии («приливы» крови к лицу, сыпь в сочетании с зудом и без него, ощущение стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб);

часто: тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой;

частота неизвестна: анафилактический шок, иногда со смертельным исходом (у пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

очень часто: обратимые кожные реакции обычно слабо или умеренно выраженные: локализованная сыпь, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом, высыпания обычно возникали в течение одной недели после инфузии доцетаксела; нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом; алопеция;

часто: тяжелые кожные реакции, в т.ч. сыпь с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом;

нечасто: тяжелая алопеция;

очень редко: кожная красная волчанка, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания), подобные склеродермии изменения, которым предшествует лимфангиэктатический отек.

Со стороны водно-электролитного обмена

очень часто: задержка жидкости;

часто: выраженная задержка жидкости. Сообщалось о развитии периферических отеков и менее часто о плевральном и перикардальном выпоте, асците и увеличении массы тела.

Частота и выраженность задержки жидкости увеличиваются при повторном введении доцетаксела.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, нарушение вкуса;

часто: тяжелая тошнота и рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в эпигастральной области (в т.ч. выраженные), желудочно-кишечные кровотечения;

нечасто: тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запор и эзофагит, выраженные нарушения вкуса;

редко: дегидратация как следствие развития реакций со стороны ЖКТ, перфорация желудка или кишечника, колит, включая ишемический, нейтропенический энтероколит, илеус (кишечная непроходимость), кишечная обструкция.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови (более чем в 2,5 раза превышающее ВГН);

очень редко: гепатит (летальный исход наблюдался у пациентов с заболеванием печени в анамнезе).

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;

часто: тяжелые нейросенсорные реакции и нейромоторные реакции;

редко: судороги, преходящие потери сознания, иногда развивающиеся во время инфузионного введения препарата.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

часто: аритмия, повышение или снижение артериального давления;

нечасто: сердечная недостаточность;

редко: редко отмечались случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда.

Со стороны органа зрения

редко: слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие визуальные расстройства (вспышки света в глазах, появление

скотом), обычно возникающие во время введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезают после прекращения инфузии;

очень редко: окклюзия слезного канала, приводящая к чрезмерному слезотечению.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

редко: ототоксическое действие препарата, нарушение слуха и/или потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто: одышка;

часто: тяжелая одышка;

редко: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу; при одновременном проведении облучения возникали редкие случаи радиационного пульмонита; легочный фиброз, отек легких;

Со стороны костно-мышечной системы

очень часто: миалгия;

часто: артралгия.

Общие расстройства и реакции в месте введения

очень часто: астения, включая тяжелую; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза;

часто: реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные: гиперпигментация, воспаление, покраснение или сухость кожи, флебит, кровоизлияние из пунктированной вены или отек вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Прочее

очень редко: острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, макулярный отек, феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, ухудшение функции почек, развитие почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.

Доцетаксел Сандоз® в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином

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

Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® наблюдалась меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора,

астении, артралгии, алопеции, колита, энтероколита, миелодиспластического синдрома.

Дополнительно наблюдались: перфорация толстого кишечника без летальных исходов, острая миелоидная лейкемия, острая лейкемия.

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

Доцетаксел Сандоз® в комбинации капецитабином

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

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

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

Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию препарата Доцетаксел Сандоз® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз®) чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушения вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия,

токсические явления 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3-4 степени тяжести, астения, слабость, алоpecia, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и миалгия. Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, боль, одышка, парестезии, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, костные боли, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, эритема, диспепсия, головная боль, гипестезия.

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

Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином

При применении этой схемы химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия, включая диарею 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести; стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромоторная нейропатия; алоpecia; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль.

Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с преднизолоном или преднизоном

При применении препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией препаратом

Доцетаксел Сандоз® значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов: анемии, в том числе и 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе и 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушение вкуса и сердечная недостаточность.

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

Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином и фторурацилом

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

Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; снижение массы тела.

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

Передозировка

Симптомы: угнетение функций костного мозга, периферическая нейропатия и воспаление слизистых оболочек.

Лечение: госпитализация пациента, тщательный контроль функций жизненно важных органов, профилактическое применение Г-КСФ, симптоматическая терапия. Антидот к доцетакселу в настоящее время неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении других лекарственных препаратов, индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных лекарственных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

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

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

In vitro лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и вальпроевая кислота, не влияли на связывание доцетаксела с белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связь с белками плазмы дигитоксина.

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

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы, несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а

преднизон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизона на фармакокинетику доцетаксела.

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

Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара.

Следует проводить периодический контроль общего анализа крови. При развитии выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® рекомендуется снизить дозу препарата (см. Способ применения и дозы) при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

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

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 инфузий препарата. Проявления гиперчувствительности, такие как покраснение лица или локализованные кожные реакции, не требуют

прерывания введения препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности (снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата Доцетаксел Сандоз® и принятия соответствующих лечебных мероприятий. Повторное использование препарата Доцетаксел Сандоз® у таких пациентов не разрешается.

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и при высокой активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 1,5 раза превышающей ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. В связи с этим функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Доцетаксел Сандоз®. У пациентов с повышенной концентрацией билирубина и/или активностью «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 6 раз превышающей ВГН, препарат Доцетаксел Сандоз® применять не рекомендуется.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.

В связи с возможностью задержки жидкости необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выпотом в плевральную полость, перикард или имеющих асцит. При появлении отеков необходимо ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков.

При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу неметастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или

миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками.

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

Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы.

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

Во время и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения терапии пациентам обоих полов необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®.

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию доцетаксел+капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с

лечением серьезных нежелательных побочных реакций (НПР) и ранней отмены лечения вследствие развития НПР.

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

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

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекции, у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

В препарате Доцетаксел Сандоз® содержится этанол в концентрации 27 объемных % (в 10 мг/мл содержится 0,28 г этанола в пересчете на основное вещество). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

При применении и приготовлении растворов препарата Доцетаксел Сандоз® необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для внутрисосудистого и внутривенного

введения Доцетаксел Сандоз[®], должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Сведения о возможном влиянии Доцетаксел Сандоз[®] на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат применяется в условиях стационара. Специальных исследований не проводилось. Однако развитие побочных реакций со стороны нервной системы и органа зрения, 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 Доцетаксел Сандоз[®] управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл

По 2 мл, 8 мл или 16 мл во флакон из бесцветного стекла типа I (Евр.Ф.), укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевой крышкой с пластиковым откидным колпачком.

По 1, 5 или 10 флаконов объемом 2 мл, по 1, 5 или 10 флаконов объемом 8 мл, по 1, 5 или 10 флаконов объемом 16 мл вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную. Флакон с растворителем в комплект упаковки не входит.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Владелец РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Произведено: Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Мондзеештрассе 11, 4866
Унтерах-ам-Аттерзее, Австрия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3;

телефон: (495) 660-75-09, факс: (495) 660-75-10.

Руководитель отдела регистрации

