

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доцетаксел-Фарм-Синтез, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: доцетаксел.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг доцетаксела.

Каждый флакон 1 мл содержит 20 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 4 мл содержит 80 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 5,5 мл содержит 110 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 6 мл содержит 120 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 6,25 мл содержит 125 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 7 мл содержит 140 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 7,5 мл содержит 150 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 8 мл содержит 160 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный маслянистый раствор от светло-желтого до коричневатого-желтого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез показан к применению у взрослых.

Рак молочной железы (РМЖ)

*Адъювантная и неоадъювантная терапия*

Адъювантная терапия

Операбельный РМЖ (доцетаксел 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 доцетаксела в комбинации с трастузумабом (схема AC TH)).

#### Неoadъювантная терапия

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

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ

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

#### Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

- Местно-распространенный или метастатический НМРЛ при неэффективности предшествующей химиотерапии (доцетаксел в монотерапии).
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический НМРЛ (доцетаксел в комбинации с цисплатином, доцетаксел 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 (доцетаксел в комбинации с преднизолоном или преднизолоном).
- Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (доцетаксел 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 (доцетаксел 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).

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

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

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 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез.

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

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

#### Режим дозирования

*Рак молочной железы (РМЖ)*

#### Адьювантная терапия

При адьювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет 75 мг/м<sup>2</sup> через 1 ч после введения доксорубина (50 мг/м<sup>2</sup>) и циклофосфида (500 мг/м<sup>2</sup>) каждые три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адьювантной терапии пациентов с операбельным РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез.

#### Химиотерапия по схеме АС ТН

- АС (циклы 1–4): доксорубин (А) 60 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5–8): доцетаксел (Т) 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:
  - цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):
    - день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),
    - день 2: доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup>,
    - день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;
  - циклы 6–8:
    - день 1: доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> и трастузумаб 2 мг/кг,
    - день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.
  - через три недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели.

Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

### Неoadъювантная терапия

Для проведения неoadъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез:

- АС (циклы 1–4): доксорубицин (А) 60 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, 4 цикла.
- Т (циклы 5–8): доцетаксел (Т) 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

### Местно-распространенный или метастатический РМЖ

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

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

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

### Немелкоклеточный рак легкого

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

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

### Метастатический рак яичников

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

### Рак предстательной железы

#### Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

#### Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в три 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 рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина  $75 \text{ мг/м}^2$  в течение 1–3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила  $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и адекватную гидратацию при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

### *Рак головы и шеи*

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие 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 Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  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 с целью сохранения органа) рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующей 0,5–3-часовой внутривенной инфузией цисплатина  $100 \text{ мг/м}^2$  (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 Доцетаксел-Фарм-Синтез 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 одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$  и/или с  $75 \text{ мг/м}^2$  до  $60 \text{ мг/м}^2$ . Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела  $60 \text{ мг/м}^2$ , лечение им

следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез, для лечения РМЖ

*Адъювантная терапия РМЖ*

Пациенткам с РМЖ, получающим адъювантную терапию препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез 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 Доцетаксел-Фарм-Синтез до  $60 \text{ мг/м}^2$ . У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до  $60 \text{ мг/м}^2$ .

*Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в химиотерапевтической схеме АС Т*

При операбельном и местно-распространенном РМЖ после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ во всех последующих циклах, а доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез в схеме АС Т должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ .

*Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в химиотерапевтической схеме АС ТН*

При операбельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез в схеме АС ТН должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ .

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

В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез в схеме АС ТН следует снизить со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ .

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

*Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в комбинации с капецитабином*

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

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

У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени тяжести или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0–1 степени тяжести, затем лечение препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез возобновляется в дозе  $55 \text{ мг/м}^2$ .

При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез, при НМРЛ

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

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ.

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

Таблица 1. Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

| Токсичность                           | Коррекция режима дозирования                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диарея<br>3 степени тяжести           | Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 %.<br>Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез на 20 %.                                                                          |
| Диарея<br>4 степени тяжести           | Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез и ФУ на 20 %.<br>Повторный эпизод: прекратить лечение.                                                                            |
| Стоматит/мукозит<br>3 степени тяжести | Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 %.<br>Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах.<br>Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез на 20 %. |
| Стоматит/мукозит<br>4 степени тяжести | Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах.<br>Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез на 20 %.                                              |

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

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез у лиц пожилого возраста.

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

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, у пациентов с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 1,5 верхней границы нормы (ВГН) или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (> 3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

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

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

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

При применении препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел 4.4.).

##### *Пациенты с нарушениями функции почек*

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

#### Дети

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

### Способ применения

Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним*

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкцию по приготовлению раствора для инфузий и меры предосторожности, принимаемые при обращении с препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез, см. в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к доцетакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Количество нейтрофилов в периферической крови  $< 1500/\text{мкл}$ .
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

При применении препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез в комбинации с другими препаратами следует также учитывать противопоказания к их применению.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### С осторожностью

- При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодомом, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел 4.5.).
- При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты CYP3A, или метаболизирующихся с помощью изоферментов CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин (см. раздел 4.5.).

#### Особые указания

##### *Нейтропения*

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

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

У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при

применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС), фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии РМЖ по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропии (фебрильной нейтропии, длительной нейтропии, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.

#### *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 проходить тщательный мониторинг на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел 4.8.).

#### *Реакции гиперчувствительности*

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

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 4.8.).

При применении доцетаксела сообщалось о развитии тяжелых кожных 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/м<sup>2</sup> 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 нежелательных реакций

(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 Доцетаксел-Фарм-Синтез составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии доцетакселом. 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 показано 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 вторых первичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторых первичных 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. Когда пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел 4.8.).

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

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел 4.8.).

### *Пациенты пожилого возраста*

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 НР 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НР и ранней отмены 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, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на  $\geq 10\%$  выше, 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 гормоночувствительного 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 НР 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 НР с лечением не проводилась. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов не выявлено. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие НР (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет отмечались на  $\geq 10\%$  чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

### *Необходимость контрацепции*

Женщинам детородного 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. Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

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

### *Нейротоксичность*

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы доцетаксела.

### *Неoadъювантная химиотерапия РМЖ*

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной

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

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

#### *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 наблюдением для соответствующего контроля этого синдрома. До начала лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию и провести лечение, направленное на снижение повышенного уровня мочевой кислоты.

#### Вспомогательные вещества

В препарате Доцетаксел-Фарм-Синтез содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (то есть от 0,395 мг (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл и до 3,16 г (4 мл) безводного этанола во флаконе 160 мг/8 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией).

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

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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 препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома P450-3A, или метаболизирующихся с их помощью, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия (см. раздел 4.4.).

При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 частота развития НР препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез может увеличиваться вследствие замедления его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов, совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента

СУР3А4 кетоконазола приводило к достоверному уменьшению (на 49 %) клиренса доцетаксела. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента СУР3А4 (таких как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), то данную комбинацию следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4.), при этом требуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости коррекция дозы доцетаксела.

#### Преднизолон

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента СУР3А4, а преднизолон является индуктором изофермента СУР3А4, 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.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом (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 детородного 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

Данные о применении доцетаксела при беременности отсутствуют. Применение препарата доцетаксела при беременности противопоказано.

#### Лактация

Неизвестно, выделяется ли доцетаксел с грудным молоком. Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез противопоказан в период грудного вскармливания.

#### Фертильность

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушать мужскую

фертильность. Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

#### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось каких-либо исследований по влиянию на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Однако развитие НР со стороны нервной системы, органа зрения, желудочно-кишечного тракта и др., а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакции и внимания (см. разделы 4.4. и 4.8.). Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможности потенциального влияния НР на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы, и им рекомендуется во время лечения, если у них появляются НР, не управлять транспортными средствами или пользоваться механизмами, а также не заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения НР определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Монотерапия доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> и 100 мг/м<sup>2</sup>)

| Системно-органный класс                            | Частота возникновения | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто           | Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 % пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении ( $< 500$ клеток/мкл) также составляет 7 дней; фебрильная нейтропения, инфекции, анемия (гемоглобин $< 11$ г/дл) |
|                                                    | Часто                 | 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)                                                                                                                                                      |

|                                                                                |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Нечасто     | Тяжелая тромбоцитопения                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | Очень часто | Аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии доцетаксела, бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лекарственная лихорадка или озноб)       |
|                                                                                | Часто       | Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой (разрешались после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии)                                                                                          |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Очень часто | Легко или умеренно выраженная периферическая сенсорная нейропатия: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений                                                                                               |
|                                                                                | Часто       | Тяжелая периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия (3–4 степени тяжести), в некоторых случаях (2 %) требующие прекращения лечения                                                                                                                                                              |
|                                                                                | Редко       | 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 1 до 741 дня) |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто       | Нарушения сердечного ритма                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                | Нечасто     | Сердечная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Часто       | Повышение или снижение артериального давления; кровотечение                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Одышка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Часто       | Тяжелая одышка                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Очень часто | Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                | Часто       | Тяжелая тошнота, тяжелая рвота,                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                 |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |             | тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | Нечасто     | Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | Часто       | Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*                   | Очень часто | Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на кистях и стопах (включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром), а также на руках, лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа). Алопеция |
|                                                                 | Часто       | Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                 | Нечасто     | Тяжелая алопеция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Очень часто | Миалгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Часто       | Артралгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Очень часто | 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 артериального давления.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  | Часто | Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, экстравазации или отека вены.<br>Тяжелые формы задержки жидкости.<br>У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м <sup>2</sup> , медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м <sup>2</sup> , а медиана времени до обратного развития задержки жидкости – 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м <sup>2</sup> , а без проведения премедикации – 489,7 мг/м <sup>2</sup> ), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.<br>Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза. |

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

*Доцетаксел в комбинации с другими препаратами*

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

В целом НР 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; но меньшая частота аллергических реакций; кожных реакций, в том числе и тяжелых; поражения ногтей, в том числе и тяжелых; 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, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

#### *Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)*

При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие НР 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, алопеция, 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); алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции 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 НР всех степеней тяжести: стоматит, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, сухость в полости рта, ладонно-подошвенный синдром, алопеция, поражения ногтей, изменения 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, снижением 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 НР 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 НР 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 4.2.)*

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 степени тяжести, сердечная недостаточность.

Не наблюдалось увеличения частоты фебрильной нейтропии. 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 нейтропии), 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 нейтропии.

*Комбинация доцетаксела 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, периферическая моторная нейропатия; алопеция; астения и миалгия.

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

*Комбинация доцетаксела с преднизолоном или преднизолоном*

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном 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 нарушение вкуса и сердечная недостаточность.

Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, повышенная утомляемость, слезотечение, изменения ногтей.

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном и антиандрогенной терапией для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), диабет (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), анорексия, бессонница (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), сенсорная нейропатия (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), головная боль, головокружение, нарушения зрения, артериальная гипотензия, одышка (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), кашель, инфекции верхних дыхательных путей (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), фарингит, диарея (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, рвота (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), алопеция (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), изменения ногтей (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), сыпь, миалгия, гриппоподобные симптомы, летаргия (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), астения, повышение температуры тела (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости, гипокальциемия, гипофосфатемия (в том числе  $\geq 3$  степени тяжести), гипокалиемия.

*Комбинация доцетаксела 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 и 3–4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; миалгия; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

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

Таблица 3. Данные, полученные при пострегистрационном применении доцетаксела

| Системно-органный класс                                                                    | Частота возникновения | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Нечасто               | Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                            | Частота неизвестна    | Вторые первичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторых первичных новообразований                                                                                                                                                                                        |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                                         | Частота неизвестна    | Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических НР. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                      | Редко                 | Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, данные случаи очень редко приводили к летальному исходу                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Частота неизвестна    | Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел у пациентов, у которых ранее отмечались реакции гиперчувствительности на паклитаксел                                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения метаболизма и питания                                                            | Частота неизвестна    | Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомagneмии 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                                                                       | Редко                 | Судороги или преходящая потеря                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нервной системы                                                                |                    | сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             | Редко              | Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко – случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулы |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Редко              | Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Редко              | Венозные тромбозомболические осложнения и инфаркт миокарда                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Частота неизвестна | У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Редко              | Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения – редкие случаи радиационного пневмонита                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Редко              | Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |                    | редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | Частота неизвестна | Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | Очень редко        | Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | Очень редко        | Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), 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 сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания |
|                                                                 | Частота неизвестна | Сообщалось о случаях стойкой алопеции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Частота неизвестна | Сообщалось о случаях развития миозита при применении доцетаксела                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Частота неизвестна | Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев, ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Редко              | Дегидратация, отек легких                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                 | Частота неизвестна | После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предыдущего введения (возникновение кожной реакции в месте предыдущей экстравазации)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. 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 неизвестен. 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.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: L01CD02

##### Механизм действия

Доцетаксел – противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Стабилизирует тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает процесс деления опухолевых клеток. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин (Р-gP), кодируемый геном множественной резистентности 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 РМЖ, НМРЛ, раке яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи.

#### **5.2. Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  фаз – 4 минуты, 36 минут и 11,1 часов, соответственно.

### Абсорбция

После однократной инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

### Биотрансформация и элиминация

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

Доцетаксел после окисления трет-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома P450 в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт с калом (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве – в неизмененном виде.

### Возраст и пол

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

### Печеночная недостаточность

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность АЛТ и АСТ  $\geq 1,5$  их ВГН в сочетании с активностью щелочной фосфатазы  $\geq 2,5$  ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27 %.

### Задержка жидкости

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

### Комбинированная терапия

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.

### Дети

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Этанол (спирт этиловый 95 %)

Лимонная кислота безводная

Полисорбат 80

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1, 2, 4, 5, 5,5, 6, 6,25, 7, 7,5, 8 мл препарата помещают во флакон бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой для инъекционных флаконов из бромбутилового каучука, обкатанной алюминиево-пластиковым колпачком.

На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

#### Приготовление раствора для инфузий

Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Каждый флакон препарата предназначен для однократного применения и должен быть сразу же использован.

Если препарат хранится в холодильнике, перед его использованием для приготовления раствора для инфузий, требуемое количество флаконов с препаратом необходимо в течение 5 минут выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С).

Необходимый объем в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

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

Предварительно смешанный раствор препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо

осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Доцетаксел-Фарм-Синтез

Препарат Доцетаксел-Фарм-Синтез 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 Доцетаксел-Фарм-Синтез или инфузионный раствор доцетаксела попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора доцетаксела на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Адрес: 249010, Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Телефон: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Телефон: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info; npr@pharm-sintez.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ):**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Доцетаксел-Фарм-Синтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org/>