

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

НОВОТАКС, 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 6 мл содержит 120 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

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

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

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 НОВОТАКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

Рак молочной железы (РМЖ):

Адъювантная и неоадъювантная терапия

Адъювантная терапия

- Операбельный РМЖ (препарат НОВОТАКС в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):

- Операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;
- Операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более

2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2 - 3), возраст менее 35 лет).

- Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата НОВОТАКС в комбинации с трастузумабом (схема АС-ТН)).

Неоадъювантная терапия

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

- Метастатический и (или) местно-распространенный РМЖ

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

Немелкоклеточный рак легкого:

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат НОВОТАКС в монотерапии).
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат НОВОТАКС в комбинации с цисплатином, препарат НОВОТАКС 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 (препарат НОВОТАКС в монотерапии, терапия 2-ой линии).

Рак предстательной железы:

- Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (препарат НОВОТАКС в комбинации с преднизоном или преднизолоном).
- Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (препарат НОВОТАКС в комбинации с антиандрогенной терапией (ААТ) с преднизоном или преднизолоном или без преднизона или преднизолона).

Рак желудка (аденокарцинома):

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

Рак головы и шеи:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Премедикация и профилактические препараты

Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат НОВОТАКС (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации у 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 НОВОТАКС (см. раздел 4.4).

У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до начала введения препарата НОВОТАКС (см. раздел 4.4).

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 часов, 3 часа и 1 час до начала введения препарата НОВОТАКС (см. раздел 4.4).

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 НОВОТАКС составляет 75 мг/м² через 1 час после введения доксорубина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) каждые три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адьювантной терапии пациентов с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата НОВОТАКС:

- Химиотерапия по схеме АС ТН

- АС (циклы 1–4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.

- ТН (циклы 5–8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

- цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):

день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),

день 2: доцетаксел 100 мг/м²,

день 8 и 15 – трастузумаб 2 мг/кг;

- циклы 6–8:

день 1: доцетаксел 100 мг/м² 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.

Неоадьювантная терапия

Для проведения неоадьювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы препарата НОВОТАКС:

- АС (циклы 1–4): доксорубицин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.

- Т (циклы 5–8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м² применяется в комбинации с доксорубицином 50 мг/м²; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м².

Для комбинации препарата НОВОТАКС плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата НОВОТАКС составляет 100 мг/м² каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после 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. общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) трастузумаба.

При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² каждые 3 недели, а капецитабина – 1250 мг/м² внутрь два раза в сутки (в течение 30 минут после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. ОХЛП капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м², сразу после него введение цисплатина 75 мг/м² в течение 30–60 минут или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30–60 минут.

Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м².

Метастатический рак яичников

Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата НОВОТАКС составляет 75 мг/м² 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 НОВОТАКС составляет 75 мг/м² 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 НОВОТАКС составляет 75 мг/м^2 в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина 75 мг/м^2 в течение 1--3 часов (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую 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). Для снижения риска гематологической токсичности можно профилактически применять гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат НОВОТАКС, 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 НОВОТАКС составляет 75 мг/м^2 в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 часа (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная 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 НОВОТАКС составляет 75 мг/м^2 в виде однокласовой внутривенной инфузии с последующей 0,5–3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия.

Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. ОХЛП этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат НОВОТАКС 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 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и (или) с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2 , лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат НОВОТАКС, для лечения РМЖ

Адьювантная терапия рака молочной железы

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адьювантную терапию препаратом НОВОТАКС 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 НОВОТАКС до 60 мг/м² (см. разделы 4.4 и 4.8). У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м².

Препарат НОВОТАКС в химиотерапевтической схеме ТАС

При операбельном и местно-распространенном раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии по схеме ТАС необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата НОВОТАКС в схеме ТАС должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м².

Препарат НОВОТАКС в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адьювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, доза препарата НОВОТАКС в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м².

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 НОВОТАКС в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м² до 75 мг/м². Для коррекции дозы трастузумаба см. ОХЛП трастузумаба.

Препарат НОВОТАКС в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом НОВОТАКС см. ОХЛП капецитабина.

При применении препарата НОВОТАКС 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 НОВОТАКС возобновляется в дозе 55 мг/м².

При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата НОВОТАКС должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат НОВОТАКС, при немелкоклеточном раке легкого

Препарат НОВОТАКС в комбинации с цисплатином или карбоплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25 000/мкл (комбинация с цисплатином) или до 75 000/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/м².

Для коррекции дозы цисплатина или карбоплатина см. ОХЛП данных препаратов.

Препарат НОВОТАКС в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат НОВОТАКС 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 НОВОТАКС следует уменьшить с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата НОВОТАКС с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата НОВОТАКС рекомендуется уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². Последующие циклы с применением доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1 500/мкл и тромбоцитов >100 000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат НОВОТАКС в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом (5-ФУ).

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу 5-ФУ на 20 %. Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата НОВОТАКС на 20 %.
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата НОВОТАКС и 5-ФУ на 20 %. Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу 5-ФУ на 20 %. Повторный эпизод: прекратить только прием 5-ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу препарата НОВОТАКС на 20 %.
Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием 5-ФУ во всех последующих циклах. Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата НОВОТАКС на 20 %.

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и 5-фторурацила см. ОХЛП данных препаратов.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью АЛТ и (или) АСТ >1,5 верхней границы нормы (ВГН) или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата НОВОТАКС составляет 75 мг/м² (см. разделы 4.4 и 5.2). 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 НОВОТАКС у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению доцетаксела у лиц пожилого возраста.

У пациентов 60 лет и старше при комбинации доцетаксела с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. ОХЛП капецитабина).

Дети

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

Способ применения

Препарат НОВОТАКС вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доцетакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Исходное количество нейтрофилов в периферической крови <1 500/мкл.
- Выраженные нарушения функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4).
- Беременность и период грудного вскармливания.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого премедикация, включающая пероральный прием кортикостероида, такого как дексаметазон в дозе 16 мг/сут (например, по 8 мг два раза в сутки) в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела, при отсутствии противопоказаний, может снизить частоту и тяжесть задержки жидкости, а также тяжесть реакций гиперчувствительности. При раке предстательной железы премедикация заключается в пероральном приеме дексаметазона в дозе 8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до инфузии доцетаксела (см. раздел 4.2).

Нейтропения

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию доцетакселом. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии тяжелой нейтропении ($<500/\text{мкл}$ в течение 7 дней) во время курса терапии доцетакселом рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ (см. раздел 4.2).

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 нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих химиотерапию по схеме TCF (см. разделы 4.2 и 4.8).

У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC), фебрильная нейтропения и (или) нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему TAC (см. разделы 4.2 и 4.8).

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется соблюдать осторожность 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. Пациентов следует тщательно контролировать на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. разделы 4.2, 4.4 «Нейтропения» и 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 доцетакселом, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для купирования артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Однако развитие тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема, требуют немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующей терапии.

Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение доцетакселом.

Пациенты с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, могут быть подвержены развитию реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела, включая более тяжелую реакцию гиперчувствительности. Эти пациенты должны находиться под пристальным наблюдением во время начала терапии доцетакселом.

Кожные реакции

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением. Сообщалось о тяжелых симптомах, таких как высыпания с последующим шелушением, которые привели к прерыванию или прекращению лечения доцетакселом (см. раздел 4.2).

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.

Задержка жидкости в организме

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом.

Нарушения со стороны органов дыхания

Были описаны случаи развития острого респираторного дистресс-синдрома, интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной болезни легких, фиброза легких и дыхательной недостаточности, которые могут приводить к летальному исходу. У пациентов, получавших сопутствующую лучевую терапию, зарегистрированы случаи лучевого пневмонита.

При появлении новых или усугублении уже имеющихся лёгочных симптомов пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, а при необходимости им следует провести неотложное обследование и назначить соответствующее лечение. Рекомендуется приостановить лечение доцетакселом до тех пор, пока не будет поставлен диагноз. Раннее применение мер поддерживающей терапии может помочь улучшить состояние пациента. Необходимо тщательно оценить ожидаемую пользу от возобновления терапии доцетакселом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и (или) АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, существует более высокий риск развития тяжелых нежелательных реакций, таких как летальные случаи от интоксикации, включая сепсис, желудочно-кишечные кровотечения в том числе с летальным исходом, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии доцетакселом (см. раздел 4.2).

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, снижение дозы доцетаксела не может быть рекомендовано, доцетаксел не следует применять без строгих показаний.

В опорное клиническое исследование комбинации с цисплатином и фторурацилом для лечения пациентов с аденокарциномой желудка не включали пациентов с уровнями АЛТ и/или АСТ, более чем в 1,5 раза превышающими ВГН, в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы, более чем в 2,5 раза превышающим ВГН, и уровнем билирубина $>1 \times$ ВГН; снижение дозы для этих пациентов не может быть рекомендовано, а доцетаксел не следует применять без крайней необходимости. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами по другим показаниям у пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные о применении доцетаксела у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют.

Нарушения со стороны нервной системы

Развитие тяжелой периферической нейротоксичности требует снижения дозы (см. раздел 4.2).

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к летальному исходу (см. раздел 4.8).

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. ОХЛП 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, 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).

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 и неходжкинскую лимфому). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторых первичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии (см. раздел 4.8).

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли после первого или второго цикла терапии доцетакселом (см. раздел 4.8). Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (т.е. с нарушением функции почек, гиперурикемией, объемной опухолью, быстрым прогрессированием заболевания) 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.

Необходимость контрацепции (см. раздел 4.6)

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 (см. раздел 4.6).

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.

Следует избегать одновременного применения доцетаксела с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел 4.5).

Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы

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 пациенток. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для пациенток, 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 пациенток 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 пациенток с раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

Дополнительные предостережения при использовании в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы

Осложненная нейтропения

У пациенток с осложненной нейтропенией (длительная нейтропения, фебрильная нейтропения или инфекция) следует рассмотреть возможность применения Г-КСФ и снижения дозы (см. раздел 4.2).

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Такие симптомы, как ранняя боль в животе и болезненность при пальпации, лихорадка, диарея с нейтропенией или без нее, могут быть ранними проявлениями серьезной желудочно-кишечной токсичности, требующими неотложного обследования и лечения.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

Пациенток следует контролировать на предмет симптомов застойной сердечной недостаточности во время терапии и в течение периода последующего наблюдения. У пациенток с раком молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов, получавших лечение по схеме ТАС, риск развития ЗСН был выше в течение первого года после лечения (см. раздел 4.8).

Пациенты с метастазами в 4 лимфатических узлах и более

Поскольку польза в плане выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости при наличии метастазов в 4 лимфоузлах и более не была статистически значимой, благоприятное отношение «польза – риск» для схемы ТАС при поражении 4 лимфоузлов и более не было полностью продемонстрировано в заключительном анализе.

Лица пожилого возраста

Предостережения, относящиеся к использованию в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы

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

Предостережения, относящиеся к использованию при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Из 333 пациентов, получавших доцетаксел каждые три недели в исследовании при раке предстательной железы (TAX 327), 209 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 68 пациентов были в возрасте старше 75 лет.

У пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели, частота возникновения изменения ногтей была на $\geq 10\%$ больше у пациентов в возрасте 65 лет и старше, чем у пациентов более молодого возраста. Частота возникновения лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков, связанных с применением препарата, была на $\geq 10\%$ выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

Предостережения, относящиеся к использованию при гормоночувствительном раке предстательной железы

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. О реакциях гиперчувствительности, нейтропении, анемии, задержке жидкости в организме, одышке и изменениях ногтей в группе доцетаксела сообщалось у большего количества пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет. Ни в одном случае увеличение частоты не достигло 10 % разности с контрольной группой. 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.

Предостережения, относящиеся к использованию при аденокарциноме желудка

Из 300 пациентов (221 пациент в части исследования III фазы и 79 пациентов в части II фазы), получавших доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом в исследовании при раке желудка, 74 были в возрасте 65 лет и старше, а 4 пациента были в возрасте 75 лет и старше. Частота возникновения серьезных нежелательных явлений была выше у лиц пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Такие нежелательные явления (всех степеней тяжести), как летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты

старше 65 лет, получающие эту комбинацию, должны находиться под тщательным наблюдением.

Вспомогательные вещества

Этанол

В препарате НОВОТАКС во флаконе с 20 мг/1,0 мл концентрата содержится этанола безводного 0,395 г, во флаконе с 40 мг/2,0 мл концентрата – 0,790 г, во флаконе с 80 мг/4,0 мл концентрата – 1,580 г, во флаконе с 100 мг/5,0 мл концентрата – 1,975 г, во флаконе с 120 мг/6,0 мл концентрата – 2,370 г, во флаконе с 140 мг/7,0 мл концентрата – 2,765 г, во флаконе с 160 мг/8,0 мл концентрата – 3,160 г.

В 1,0 мл концентрата содержится 0,395 г этанола безводного, что эквивалентно 10 мл пива или 4 мл вина.

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 изофермента CYP3A

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома CYP3A, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома P450-3A, таких как циклоспорин, кетоконазол и эритромицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия (см. раздел 4.4).

При одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 частота развития нежелательных реакций на доцетаксел может увеличиваться вследствие снижения его метаболизма. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), то данную комбинацию следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.4); при этом требуется тщательное клиническое наблюдение и возможность коррекции дозы доцетаксела. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов, совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола приводило к значительному уменьшению (на 49 %) клиренса доцетаксела.

Преднизолон

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у больных метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизолон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизолона на фармакокинетику доцетаксела.

Лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (>95%). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови.

Доксорубицин и циклофосфамид

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

Карбоплатин

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам детородного 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

Препарат НОВОТАКС противопоказан в период беременности.

Информация о применении доцетаксела у беременных отсутствует. Доцетаксел продемонстрировал эмбриотоксические и фетотоксические свойства у кроликов и крыс. Как и другие цитотоксические лекарственные средства, доцетаксел может нанести вред плоду при назначении беременным женщинам. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Лактация

Препарат НОВОТАКС противопоказан в период грудного вскармливания.

Доцетаксел является липофильным соединением, но неизвестно, выделяется ли он с грудным молоком. Следовательно, из-за возможности возникновения нежелательных реакций у грудных младенцев грудное вскармливание на время терапии доцетакселом следует прекратить.

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

Специальных исследований не проводилось. Однако развитие нежелательных реакций со стороны нервной системы, органа зрения, желудочно-кишечного тракта и другие, а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакций и внимания (см. разделы 4.4 и 4.8). В связи с этим пациенты должны быть предупреждены о потенциальном влиянии количества этанола и нежелательных реакций препарата НОВОТАКС на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами и рекомендовать им не управлять транспортными средствами или работать с механизмами, если у них возникнут эти нежелательные реакции во время лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 % пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней; фебрильная нейтропения, инфекции
	Часто	Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500 /мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе со смертельным исходом; тромбоцитопения $< 100\,000$ /мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией $< 50\,000$ /мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл)
	Нечасто	Тяжелая тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень часто	Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии доцетаксела и 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, исчезающие после прекращения

Системно-органный класс	Частота	
		внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений
	Часто	Тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести)
	Нечасто	Тяжелое нарушение вкусовых ощущений.
		При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Нарушения сердечного ритма
	Нечасто	Сердечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Повышение или понижение артериального давления, кровотечение
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Одышка
	Часто	Тяжелая одышка
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в 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, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом
	Нечасто	Тяжелая алопеция
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Миалгия
	Часто	Артралгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой

Системно-органный класс	Частота	
		синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличения массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную и перикардальную полость, 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 проявлявшиеся в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены. Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м², медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м², 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/м², а без проведения премедикации – 489,7 мг/м²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

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

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалась меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков,

нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции.

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

Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром.

При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких НР разрешились в период наблюдения.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие НР со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолиз; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии.

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

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

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом (по сравнению с монотерапией доцетакселом) чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушения вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия, токсические явления 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3–4 степени тяжести, астения, слабость, алопеция, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и миалгия.

Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, боль в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия.

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

Доцетаксел в схеме AC-TH (см. раздел 4.2)

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, сопровождалась увеличением частоты возникновения многих НР: чаще наблюдались алопеция, анемия,

включая анемию 3–4 степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести, тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести, стоматит, рвота, диарея, запор, анорексия, боли в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, миалгия, поражение ногтей, артралгия, инфекции 3–4 степени тяжести, сердечная недостаточность.

Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3–4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; диарея 3–4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3–4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3–4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3–4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3–4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная, нейропатии; алопеция; астения и миалгия.

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

Комбинация доцетаксела с преднизолоном или преднизоном

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном 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; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

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

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести), приливы крови к кожным покровам (в том числе ≥ 3 степени тяжести), импотенция (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анорексия, бессонница (в том числе ≥ 3 степени тяжести), головная боль, головокружение, нарушение зрения, одышка (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кашель, инфекции верхних дыхательных путей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), диарея (в том числе ≥ 3 степени тяжести), стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, рвота (в том числе ≥ 3 степени тяжести), повышение активности АЛТ, изменения ногтей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), сыпь, боль в костях (в том числе ≥ 3 степени тяжести), генерализованная боль, артралгия, миалгия, учащенное мочеиспускание, летаргия (в том числе ≥ 3 степени тяжести), гриппоподобные симптомы, астения, повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом (схема TCF)

При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались 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; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алоpecia; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

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

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

Данные, полученные при пострегистрационном применении препарата

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Нечасто	Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и (или) облучением
	Частота неизвестна	Вторичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных новообразований
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частота неизвестна	Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических НР. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	Анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко
	Частота неизвестна	Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Редко	Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развившиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Редко	Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него
	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
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Редко	Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и (или) потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Редко	Венозные тромбоэмболические 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
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Редко	Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пневмонита
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Редко	Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорации 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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень редко	Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как мультиформная эритема), тяжелые кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
		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
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев, ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Редко	Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких
	Частота неизвестна	После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://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 не известен. В случае передозировки пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости – симптоматическая терапия.

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). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает процесс деления опухолевых клеток. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве 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 доказана при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика у взрослых

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α , β и γ фаз – 4 минуты, 36 минут и 11,1 часов, соответственно.

Распределение

После однократной инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м² средние значения максимальной концентрации в плазме (C_{max}) доцетаксела составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг•ч/мл.

Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %. Доцетаксел более чем на 95 % связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация и элиминация

Доцетаксел после окисления трет-бутиловой эфирной группы с помощью ферментов цитохрома Р450 в течение 7 дней выводится через почки (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 часов выводится 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.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq 1,5$ их верхних границ нормы (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 плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме крови.

Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфида 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

Полисорбат 80

Этанол безводный

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)

Невскрытый флакон

Для фасовок по 1 мл и 2 мл – 2 года.

Для фасовок по 4 мл, 5 мл, 6 мл, 7 мл и 8 мл – 3 года.

После первого вскрытия

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

После разведения

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 56 часов при 2–8 °С во флаконах бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, или в течение 8 часов при хранении при температуре (25 ± 2) °С во флаконах бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 25 °С в защищенном от света месте.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1,0 мл, 2,0 мл, 4,0 мл, 5,0 мл, 6,0 мл, 7,0 мл или 8,0 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону (по 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 или 8,0 мл препарата) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или по 1 флакону (по 1,0, 2,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 или 8,0 мл препарата) в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

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

Препарат НОВОТАКС, концентрат для приготовления раствора для инфузий (20 мг/1 мл, 40 мг/2 мл, 80 мг/4 мл, 100 мг/5 мл, 120 мг/6 мл, 140 мг/7 мл и 160 мг/8 мл) в форме выпуска в одном флаконе не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

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

Необходимый объем концентрата для приготовления раствора для инфузий препарата НОВОТАКС в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекают из флаконов с помощью одного градуированного шприца и вводят в мешок для инфузий или

флакон, содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (введение концентрата проводится путем однократного введения в емкость с инфузионным раствором всей необходимой дозы). Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, следует использовать больший объем жидкости для инфузии с тем, чтобы концентрация доцетаксела не превышала 0,74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата НОВОТАКС, 20 мг/1 мл, 40 мг/2 мл, 80 мг/4 мл, 100 мг/5 мл, 120 мг/6 мл, 140 мг/7 мл и 160 мг/8 мл, и раствор для инфузии необходимо рассматривать перед введением. При наличии осадка и любых других включений вводить раствор не разрешается, и он подлежит уничтожению.

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

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом НОВОТАКС

Препарат НОВОТАКС является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуются пользоваться перчатками. Если раствор препарата НОВОТАКС или инфузионный раствор препарата НОВОТАКС попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата, или инфузионного раствора препарата НОВОТАКС на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003599)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата НОВОТАКС доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC