

Листок-вкладыш — информация для пациента

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

Действующее вещество: доцетаксел.

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Доцетаксел, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Доцетаксел.
3. Применение препарата Доцетаксел.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Доцетаксел.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Доцетаксел, и для чего его применяют

Препарат Доцетаксел – это противоопухолевый препарат. Действующим веществом препарата является доцетаксел, получаемый из игл растения тис европейский. Доцетаксел относится к группе под названием «противоопухолевые средства».

Доцетаксел останавливает рост опухолевых клеток и может быть назначен врачом для лечения опухолей молочной железы, некоторых форм опухолей легких, опухолей яичников, предстательной железы, желудка или головы и шеи.

Показания к применению

Препарат Доцетаксел используется для лечения различных видов рака, либо в монотерапии (когда для лечения применяется только один препарат), либо в сочетании с другими препаратами. Способ его использования зависит от типа опухоли, которая подвергается лечению.

Препарат Доцетаксел показан для применения у взрослых (от 18 лет и старше).

Рак молочной железы (РМЖ)

- Для лечения рака молочной железы препарат Доцетаксел может быть введен либо

в монотерапии или в сочетании с другими препаратами: доксорубицином, циклофосфамидом, а также трастузумабом и капецитабином.

- Для лечения раннего рака молочной железы с поражением или без поражения лимфатических узлов, препарат Доцетаксел может быть введен в сочетании с доксорубицином и циклофосфамидом.

Рак легких

- Для лечения рака легких, препарат Доцетаксел может быть введен либо в монотерапии или в сочетании с цисплатином, либо в сочетании с карбоплатином.

Рак яичников

- Для лечения рака яичников с метастазами при неэффективности предшествующего лечения.

Рак предстательной железы

- Для лечения рака предстательной железы, препарат Доцетаксел вводят в сочетании с преднизолоном или преднизолоном или в монотерапии.

Рак желудка (аденокарцинома)

- Для лечения рака желудка (аденокарциномы) препарат Доцетаксел вводят в сочетании с цисплатином и фторурацилом.

Рак головы и шеи

- Для лечения рака головы и шеи, препарат Доцетаксел вводят в сочетании с цисплатином и фторурацилом.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата Доцетаксел

Противопоказания

Не применяйте препарат Доцетаксел:

- если у Вас аллергия на доцетаксел или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если количество клеток крови нейтрофилов слишком низкое ($< 1500/\text{мкл}$);
- если у Вас выраженные нарушения функции печени;
- если Вы беременны или кормите грудью;

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

Особые указания и меры предосторожности

- Перед каждым применением доцетаксела ~~Вам будет проводиться анализ крови для~~ контроля содержания различных клеток и функции печени.
- При применении доцетаксела существует риск развития опасных для жизни желудочно-кишечных осложнений, таких как энтероколит, поэтому необходимо постоянное наблюдение врача. Если у Вас есть боль в животе, диарея, желудочно-кишечное кровотечение или кровь в стуле немедленно сообщите об этом врачу.
- Возможно проявление аллергических реакций различной степени тяжести на введение доцетаксела, это будет контролироваться врачом и в тяжелых случаях применение препарата может быть отменено. Сообщите своему врачу, если у Вас ранее была аллергическая реакция на прием препарата паклитаксел.
- При применении доцетаксела может возникать покраснение конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром). При применении доцетаксела сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона (острое токсико-аллергическое заболевание, основной характеристикой которого выступают высыпания на коже и слизистых оболочках), тяжелые кожные аллергические реакции (токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез). Пациенты должны быть информированы о симптомах и признаках серьезных кожных реакций и находиться под наблюдением врача.
- У пациентов с нарушениями функции печени есть высокий риск развития осложнений, поэтому врач может скорректировать дозу принимаемого препарата.
- В случае появления у Вас отеков, необходимо ограничение солевого и питьевого режима и применение препаратов диуретиков, которые должен назначить врач.
- При применении комбинации доцетаксела с другими препаратами, возможно развитие вторых первичных злокачественных новообразований, появление которых должно контролироваться врачом.
- Если у Вас проблемы с сердцем, сообщите об этом лечащему врачу, так как применение доцетаксела может вызвать сердечную недостаточность различной степени тяжести, либо нарушение сердечного ритма.
- Сообщите лечащему врачу, если у Вас есть нарушения со стороны органа зрения.
- Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное обследование у офтальмолога, который может назначить дополнительное лечение.
- Если Вам более 60 лет, при использовании доцетаксела возможно увеличение частоты нежелательных реакций, такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.
- Женщинам в случае наступления у них беременности во время лечения следует

срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

- При достижении частичного уменьшения опухоли у женщин с раком молочной железы после применения доцетаксела, может проводиться хирургическое удаление опухоли и при возможности удаление подмышечных лимфоузлов. Кроме того, может применяться последующее лечение гормональными препаратами, либо комбинированное лечение другими противоопухолевыми препаратами.
- В отдельных случаях при применении доцетаксела возможно развитие такого явления, как синдром лизиса опухоли. Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (т.е. с нарушением функции почек, повышенным содержанием мочевой кислоты, объемной опухолью) должны находиться под тщательным наблюдением врача для соответствующего контроля этого синдрома.
- Развитие тяжелых поражений отдельных нервов требует снижения дозы доцетаксела.
- Во всех вышеперечисленных случаях решение о корректировке дозы, либо отмене препарата будет принимать лечащий врач.
- Препарат Доцетаксел содержит в своем составе алкоголь (спирт этанол). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией). Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему. Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.

Использование доцетаксела должно проводиться под контролем врача.

Доцетаксел является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат доцетаксела 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.

Дети и подростки

Не давайте препарат детям в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку эффективность и безопасность не установлены.

Другие препараты и препарат Доцетаксел

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты. Возможно, Вам потребуется коррекция дозы препарата или дополнительные исследования, которые может

назначить врач.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении доцетаксела с такими препаратами, как:

- кетоконазол, итраконазол, вориконазол – препараты, применяемые для лечения грибковых инфекций;
- кларитромицин, телитромицин – препараты, применяемые для лечения бактериальных инфекций;
- ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир – препараты, применяемые для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/СПИД;
- нефазодон – препарат, применяемый для лечения депрессии.

Также необходима особая осторожность при одновременном применении таких препаратов, как:

- эритромицин, тролеандомицин – препараты, применяемые для лечения бактериальных инфекций;
- циклоспорин – препарат, применяемый для предотвращения отторжения трансплантатов органов и тканей (иммунодепрессант);
- терфенадин – препарат, применяемый для лечения аллергии.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность

Препарат противопоказан при беременности, женщинам в случае наступления у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Грудное вскармливание

Необходимо прекратить грудное вскармливание во время применения препарата Доцетаксел.

Фертильность

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Доцетаксел необходимо применять надежные методы контрацепции. Поскольку в ряде исследований было показано, что доцетаксел имеет токсическое действие и может нарушить мужскую фертильность, (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 месяцев после окончания использования

препарата. Также до начала лечения целесообразно произвести консервацию спермы.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Специальных исследований по влиянию доцетаксела на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Однако развитие побочных реакций со стороны нервной системы, органа зрения, желудочно-кишечного тракта и др., а также наличие в составе препарата алкоголя могут привести к снижению скорости психомоторных реакций и внимания. В связи с этим не рекомендуется во время лечения препаратом Доцетаксел управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

3. Применение препарата Доцетаксел

Препарат Доцетаксел будет вводиться Вам медицинским работником.

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза:

Доза препарата подбирается Вашим лечащим врачом индивидуально. Она будет зависеть от Вашего веса и Вашего общего состояния. Ваш врач вычислит площадь поверхности тела в квадратных метрах (m^2) и определит дозу, которую Вы должны получить.

Препарат применяется у взрослых пациентов (старше 18 лет).

Рак молочной железы (РМЖ)

При терапии РМЖ рекомендуемая доза доцетаксела составляет $75 \text{ мг}/m^2$ через 1 ч после введения доксорубина ($50 \text{ мг}/m^2$) и циклофосфида ($500 \text{ мг}/m^2$) каждые три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов.

При терапии пациентов с операбельным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы доцетаксела:

Химиотерапия по схеме АС-ТН:

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А) $60 \text{ мг}/m^2$ с последующим введением циклофосфида (С) $600 \text{ мг}/m^2$ каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) $100 \text{ мг}/m^2$ 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

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

день 1: трастузумаб $4 \text{ мг}/\text{кг}$ (нагрузочная доза),

день 2: доцетаксел $100 \text{ мг}/m^2$,

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 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели.

Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Для лечения пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы доцетаксела:

- 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 вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м²; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м².

Для комбинации доцетаксел плюс трастузумаб рекомендуемая доза доцетаксела составляет 100 мг/м² 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). При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² каждые 3 недели, а капецитабин - 1250 мг/м² внутрь два раза в сутки (в течение 30 минут после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха.

Рак легких

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 в течение 30-60 минут.

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

Рак яичников

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

Рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки. Для лечения пациентов с раком предстательной железы при появлении метастазов рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели в течение 6 курсов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 10 мг внутрь ежедневно.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в виде однократной 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 получить предварительно противорвотные препараты при введении цисплатина.

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться соответствующая процедура поддержания водного баланса организма (до и после введения цисплатина). Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие доцетаксел, получали антибиотики с профилактической целью.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Не установлена эффективность и безопасность применения доцетаксела при раке носоглотки у детей и подростков от 1 месяца 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 малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Пациенты 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. инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исходя из ряда полученных данных рекомендованная доза доцетаксела для пациентов с печеночной недостаточностью составляет 75 мг/м^2 . У таких пациентов 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 больных с нарушениями функции печени.

При применении доцетаксела у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Путь и (или) способ введения

Лечение доцетакселом будет проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

В некоторых случаях Вам будет предложено принять так называемый курс премедикации, состоящий из препаратов кортикостероидов, таких как дексаметазон, за один день до введения доцетаксела, с продолжением его в течение одного или двух дней после применения препарата, с тем чтобы свести к минимуму некоторые нежелательные реакции, которые могут возникнуть после введения, в частности аллергические реакции и задержки жидкости (отек рук, ног или увеличение веса).

Вливание (внутривенная инфузия) препарата будет длиться около одного часа, в течение которого Вы будете находиться в больнице.

Обычно вливания (инфузии) доцетаксела проводятся один раз в 3 недели.

Мониторинг

Ваш врач может изменить дозу и частоту применения препарата в зависимости от Ваших анализов крови, Вашего общего состояния и Вашей реакции на доцетаксел. В частности, пожалуйста, сообщите врачу в случаях возникновения таких состояний, как диарея, появление язв во рту, чувство онемения или покалывания в конечностях, лихорадка, также передайте Вашему врачу результаты анализов крови. Такая информация позволит ему решить, есть ли необходимость в снижении дозы препарата. Если у вас есть какие-либо дополнительные вопросы по использованию

этого лекарства, спросите своего врача.

Если вы применили доцетаксел в большем количестве, чем следовало

Если вы случайно получили большее количество препарата Доцетаксел, чем было назначено, немедленно обратитесь к врачу.

Если вы забыли применить препарат Доцетаксел

В любом случае, если Вам не удалось получить необходимую дозу препарата в срок, посоветуйтесь с врачом. Не применяйте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу, если только ваш врач не скажет вам об этом.

Если Вы прекратили применение препарата Доцетаксел

После начала терапии доцетакселом пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, доцетаксел может вызывать нежелательные реакции (НР), однако они возникают не у всех. Ваш врач обсудит с Вами и объяснит потенциальный риск и преимущества Вашего лечения.

Немедленно обратитесь за медицинской помощью, если у Вас возникли какие-либо из следующих серьезных нежелательных реакций – Вам может потребоваться срочная медицинская помощь:

- тяжелые инфекции со снижением количества клеток крови нейтрофилов;
- тяжелые инфекции, включая заражение крови (сепсис);
- воспаление легких (пневмония);
- крайне тяжелая аллергическая реакция, приводящая к резкому затруднению дыхания (анафилактический шок);
- тяжелые аллергические реакции со снижением артериального давления и затруднением дыхания (бронхоспазм);
- тяжелые аллергические реакции на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее отмечались аллергические реакции на паклитаксел;
- тяжелые кожные реакции (сыпь, эритема);
- образование тромбов в венах (венозные тромбоэмболические осложнения) и инфаркт миокарда;
- дыхательная недостаточность с быстрым началом широкого воспалительного процесса в лёгких (острый респираторный дистресс-синдром), интерстициальная пневмония/ пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная

недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области. При одновременном проведении облучения – редкие случаи радиационного пневмонита.

- тяжелые нарушения нервной системы (нейропатия);
- желудочно-кишечное кровотечение (наличие крови в рвоте, в стуле (при дефекации) или стул черного цвета (черная дегтеобразная дефекация));
- воспаление слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника (энтероколит, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит);
- распад большого количества опухолевых клеток за короткий период времени с высвобождением клеточного содержимого в кровь (синдром лизиса опухоли);
- нарушение сердечного ритма (желудочковая аритмия), включая учащение сердечного ритма (желудочковая тахикардия) у пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом;
- воспаление печени (гепатит), преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

До начала и во время лечения препаратом Вам будут контролировать показатели функции печени, поскольку при повышенной концентрации билирубина возможно усиление общего токсического воздействия на организм.

При появлении жжения или болезненности в месте инъекции, введение препарата следует немедленно прекратить, поскольку существует риск развития сосудистых осложнений в месте инъекции.

Другие нежелательные явления, которые могут возникнуть при использовании доцетаксела

Тяжесть нежелательных реакций доцетаксела может возрасти, когда доцетаксел применяется в сочетании с другими препаратами.

Не всегда возможно определить, связаны ли нежелательные явления с доцетакселом, с другими препаратами, которые Вы принимаете одновременно, или с самим заболеванием. Врач сможет оценить эти явления и предпринять необходимые действия.

Ниже приведены нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов, применявших доцетаксел. Вы должны немедленно сообщить своему врачу об этих и любых других симптомах в случае их появления. **Если состояние сохраняется или ухудшается, обратитесь за медицинской помощью.**

Очень частые нежелательные реакции - могут возникать у более чем 1 человека из 10:

- снижение количества красных (анемия) или белых кровяных телец (имеющих

важное значение в борьбе с инфекцией) и тромбоцитов (тромбоцитопения);

- аллергические реакции, в том числе «приливы крови» к коже, сыпь, зуд, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка, озноб;
- легкие или умеренно выраженные нарушения нервной системы, нарушение чувствительности отдельных участков тела (парестезия), аномальная чувствительность отдельных участков тела (дизестезия), боли, включая чувство жжения, мышечная слабость, нарушение вкусовых ощущений;
- одышка;
- тошнота, рвота, диарея, полное отсутствие аппетита (анорексия), воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит);
- обратимые кожные реакции: 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. Гипопигментация;
- мышечные боли (миалгия);
- болезненное состояние, связано с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения), включая тяжелую астению, распространенный и местный болевой синдром, включая боли в грудной клетке, не связанные с сердцем или дыхательными путями, отеки, увеличение массы тела.

Частые нежелательные реакции (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- онкологические заболевания крови (острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром), связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.
- снижение количества тромбоцитов, снижение уровня красных кровяных телец эритроцитов в крови (анемия);
- нарушения сердечного ритма;
- повышение или понижение артериального давления, кровотечение;
- тяжелая одышка;
- тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, язвы во рту, раздражение пищевода, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения;
- повышение активности «печеночных ферментов», щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови;

- боли в суставах (артралгия);
- реакции в месте введения препарата, гиперпигментация, воспаление, покраснение или сухость кожи, воспаление венозной стенки (флебит), кровоизлияние из пунктированной вены (экстравазация), отек вены. Тяжелые формы задержки жидкости.

Нечастые нежелательные реакции (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- тяжелое снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения);
- сердечная недостаточность;
- тяжелые запоры, тяжелое воспаление пищевода;
- тяжелая потеря волос (алопеция);
- тяжелый генерализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца и дыхательных путей;

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- тяжелое нарушение вкусовых ощущений;
- судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата;
- слезотечение в сочетании с воспалением слизистой оболочки глаз (конъюнктивитом) или без него и очень редко - случаи непроходимости слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, нарушение поля зрения), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием аллергических реакций, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития отека сетчатки глаза (кистозного отека макулы).
- нарушения слуха и/или потеря слуха, включая случаи, связанные с применением других препаратов нарушающих функционирование органа слуха (ототоксических препаратов).
- обезвоживание, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая воспаление слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника (энтероколит) и образование сквозного отверстия в стенке желудка или кишечника (перфорацию желудка или кишечника); редкие случаи кишечной непроходимости (илеуса) и кишечной обструкции.

- отек легких.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываемые иммунной системой человека антитела повреждают здоровые клетки, преимущественно повреждается соединительная ткань с обязательным наличием сосудистого компонента (кожная красная волчанка); сыпь с образованием пузырей (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 предшествовало нарушение транспорта лимфы (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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

- вторичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому, рак почек;
- угнетение костномозгового кроветворения, побочные реакции крови, нарушение свертываемости крови с последующим кровотечением (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС – синдром)) часто в сочетании с заражением крови (сепсисом) или полиорганной недостаточностью;
- нарушение электролитного баланса крови, недостаток натрия, в сочетании с обезвоживанием, рвотой и пневмонией. Недостаток магния, калия или кальция, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей;
- отек сетчатки глаза (кистозный отек макулы);
- нарушение сердечного ритма (желудочковая аритмия), в том числе учащение сердечного ритма (желудочковая тахикардия);
- воспаление тонкого и толстого кишечника (энтероколит), диарея;
- стойкая алопеция;
- ухудшение функции почек, почечная недостаточность (в большинстве случаев с одновременным применением нефротоксических препаратов);
- реакция в месте введения;
- после введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предыдущего введения (возникновение кожной реакции в месте предыдущей экстравазации);
- воспалительное поражение скелетной мускулатуры (миозит).

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

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

При применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином по сравнению с доцетакселом в монотерапии наблюдалась большая частота снижения количества клеток нейтрофилов в крови (нейтропении), включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопении), включая тяжелую тромбоцитопению; снижение количества эритроцитов крови (анемии); инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи; включая тяжелую диарею; запора; воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматита), включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; потери волос (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; полное отсутствие аппетита (анорексии); реакций, связанных с нервной системой (периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии), включая тяжелые формы; снижения артериального давления (гипотензии); нарушений сердечного ритма; повышения активности «печеночных» ферментов; щелочной фосфатазы; концентрации билирубина в крови; мышечной боли (миалгии); болезненного состояния, связанного с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астении).

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: инфекции; нейтропенические инфекции; снижение количества эритроцитов крови (анемия); снижения количества клеток нейтрофилов в крови (нейтропения, в том числе фебрильная нейтропения); снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения); аллергические реакции; полное отсутствие аппетита (анорексия); нарушение вкусовых ощущений; реакции, связанные с нервной системой (периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия); обморок; сонливость; воспаление слизистой оболочки глаз (конъюнктивит); повышенное слезотечение; нарушение сердечного ритма (аритмия); «приливы» крови; понижение артериального давления (артериальная гипотензия); воспаление венозной стенки (флебит); лимфатический отек; периферический отек; кашель; тошнота; воспаление слизистой полости рта (стоматит); рвота; диарея; запор; боль в животе; потеря волос (алопеция); поражение

ногтей; поражение кожи; мышечная боль (миалгия); боль в суставах (артралгия); отсутствие менструального цикла (аменорея); болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (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: воспаление слизистой оболочки толстого кишечника (колит); воспаление слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника (энтероколит); перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения); онкологические заболевания крови (острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром).

Нарушение сердечного ритма (аритмия) всех степеней тяжести; понижение артериального давления (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 заболевания миокарда с развитием растяжения полостей сердца (дилатационной кардиомиопатии) с летальным исходом; острый лейкоз (1 случай); потеря волос (алопеция, в том числе с усилением проявления во время наблюдения); отсутствие менструального цикла (аменорея); болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения); лимфатический отек; периферический отек; реакции, связанные с нервной системой (периферическая сенсорная нейропатия). Большинство стойких нежелательных реакций разрешились в период наблюдения.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: воспаление слизистой полости рта (стоматит); диарея; тошнота; рвота; запор; боль в животе; боль в верхней части живота; ощущение боли и дискомфорта в желудке (диспепсия); сухость в полости рта; покраснение кожи ладоней и стоп с последующим отеком и шелушением кожи (ладонно-подошвенный синдром); потеря волос (алопеция); поражения ногтей; изменения цвета ногтей, включая отслоение ногтевой пластины (онихолизис); дерматит; интенсивное покраснение кожи (эритематозная сыпь); болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения); лихорадка; повышенная утомляемость; слабость; боль в конечностях; болезненное состояние, характеризующееся сонливостью, вялостью, оцепенением (летаргия); болевой

синдром, нарушение вкусовых ощущений, нарушение чувствительности отдельных участков тела (парестезия); головокружение; головная боль; реакции, связанные с нервной системой (периферическая нейропатия); полное отсутствие аппетита (анорексия); снижение аппетита; обезвоживание; снижение массы тела; повышенное слезотечение; боль в мышцах (миалгия); боль в суставах (артралгия); боль в спине; отеки нижних конечностей; боль в горле; одышка; кашель; носовое кровотечение; грибковое поражение полости рта (кандидоз); снижение количества клеток нейтрофилов в крови (нейтропения); снижение количества эритроцитов крови (анемия); снижение количества тромбоцитов крови (тромбоцитопения); повышение билирубина крови (гипербилирубинемия).

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 отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения); повышенная утомляемость; воспаление слизистой оболочки; лихорадка; болевой синдром; болезненное состояние, характеризующееся сонливостью, вялостью, оцепенением (летаргия); боль в грудной клетке; гриппоподобное состояние; озноб; потеря волос (алопеция), поражения ногтей; сыпь; кожные высыпания (эритема); периферический отек; увеличение массы тела; лимфатический отек; тошнота; диарея; рвота; запор; воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит); боль в животе; ощущение боли и дискомфорта в желудке (диспепсия); нарушение чувствительности отдельных участков тела (парестезия); головная боль, нарушение вкусовых ощущений; гипестезия; снижение количества нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения или нейтропенический сепсис); воспаление слизистых оболочек горла (назофарингит); боль в мышцах (миалгия); боль в суставах (артралгия); боль в конечностях; боль в спине; боль в костях; кашель; одышка; боль в области глотки и гортани; носовое кровотечение; обильные водянистые истечения из носа (ринорея); слезотечение; воспаление слизистой оболочки глаз (конъюнктивит); полное отсутствие аппетита (анорексия); бессонница; токсическое поражение ногтей.

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

Чаще отмечались нежелательные реакции 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности (особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве лечения для уничтожения метастазов (адьювантной терапии) однако реже наблюдалось снижение количества нейтрофилов крови (нейтропения) 3-4 степени тяжести.

Доцетаксел в схеме АС-ТН

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих нежелательных реакций: чаще наблюдались потеря волос (алопеция); снижение количества эритроцитов крови (анемия), включая анемию 3-4 степени тяжести; снижение количества тромбоцитов крови (тромбоцитопения), включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит) и глотки (фарингит); изменение вкусовых ощущений; рвота; диарея; запор; полное отсутствие аппетита (анорексия); боли (в том числе спастические) в животе; повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы); повышение билирубина крови (гипербилирубинемия); боль в мышцах (миалгия); изменение ногтей; боль в суставах (артралгия); инфекции со снижением количества нейтрофилов в крови (нейтропенией) 3-4 степени тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения частоты фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести; задержка жидкости; реакции, связанные с нервной системой (периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия); сыпь и шелушение кожи (десквамация), аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница; повышение концентрации креатинина в крови; повышенная утомляемость; нерегулярные менструации; «приливы» крови к кожным покровам; слезотечение; ощущение боли и дискомфорта в желудке (диспепсия/изжога); головная боль; одышка; увеличении массы тела; снижение массы тела; лихорадка (без снижения количества нейтрофилов в крови (нейтропении)); боль в костях; болевой синдром; воспаление слизистой оболочки глаз (конъюнктивит); головокружение; предобморочное состояние; покраснение конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром); носовое кровотечение; сухость кожи; кашель; насморк (ринит); озноб; реакция в месте введения препарата; сухость во рту; учащение сердечного ритма (тахикардия, в том числе синусовая); понижение артериального давления (артериальная гипотензия); снижение уровня лейкоцитов в крови (лейкоцитопения); инфекции с неизвестным абсолютным числом нейтрофилов, инфекции без снижения количества нейтрофилов в крови (нейтропении).

Комбинация доцетаксела с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с использованием доцетаксела в монотерапии чаще возникали снижение количества тромбоцитов в крови (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; полное отсутствие аппетита (анорексия), в большей степени при применении цисплатина, включая анорексию 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения), включая нейтропению 3-4 степени тяжести; снижение количества эритроцитов в крови (анемия), включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; снижение количества нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения); аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит); реакции, связанные с нервной системой (периферическая сенсорная и, в меньшей степени, периферическая моторная нейропатия); потеря волос (алопеция); болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения) и боль в мышцах (миалгия).

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

Комбинации 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 использованием доцетаксела в монотерапии, значительно уменьшалась частота возникновения нежелательных реакций: снижения количества эритроцитов (анемии), в том числе и 3-4 степени тяжести; инфекций; снижения количества нейтрофилов (нейтропении), в том числе и 3-4 степени тяжести; снижения количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопении); снижения количества нейтрофилов в крови (фебрильной нейтропении); слабости; аллергических реакций; реакций, связанных с нервной системой (периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии); потери волос (алопеции); сыпи; шелушения кожи (десквамации); тошноты; диареи; воспаления слизистой оболочки полости рта (стоматита) и глотки (фарингита); рвоты; полного отсутствия аппетита (анорексии); боли в мышцах (миалгии); боли в суставах (артралгии); задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

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

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном для лечения метастатического гормоно-чувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих нежелательных реакций: снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения/фебрильная нейтропения, в том числе > 3 степени тяжести); снижение количества эритроцитов (анемия); реакции гиперчувствительности (в том числе > 3 степени тяжести); диабет (в том числе > 3 степени тяжести); полное отсутствие аппетита (анорексия); бессонница (в том числе > 3 степени тяжести); реакции, связанные с нервной системой (сенсорная нейропатия, в том числе > 3 степени тяжести); головная боль; головокружение; нарушение зрения; понижение артериального давления (артериальная гипотензия); одышка (в том числе > 3 степени тяжести); кашель; инфекции верхних дыхательных путей (в том числе > 3 степени тяжести); воспаление слизистой оболочки глотки (фарингит); диарея (в том числе > 3 степени тяжести); воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит); запор; тошнота; ощущение боли и дискомфорта в желудке (диспепсия); боль в животе; метеоризм; рвота (в том числе > 3 степени тяжести); потеря волос (алопеция, в том числе > 3 степени тяжести); изменения ногтей (в том числе > 3 степени тяжести); сыпь; боль в мышцах (миалгия); гриппоподобные симптомы; болезненное состояние, характеризующееся сонливостью, вялостью, оцепенением (летаргия, в том числе > 3 степени тяжести); болезненное состояние, связанное с постоянной усталостью и повышенной утомляемостью (астения); повышение температуры тела (в том числе > 3 степени тяжести); грибковое поражение полости рта (кандидоз); задержка жидкости; снижение содержания кальция в крови (гипокальциемия); снижение содержания фосфатов в крови (гипофосфатемия, в том числе > 3 степени тяжести); снижение содержания калия в крови (гипокалиемия).

Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения); снижение количества эритроцитов в крови (анемия), в том числе и 3-4 степени тяжести; снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения), в том числе и 3-4 степени тяжести; снижение количества нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения); нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; полное отсутствие аппетита (анорексия); воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит); диарея; воспаление слизистой оболочки пищевода (эзофагит)/трудности

при глотании (дисфагия)/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; реакции, связанные с нервной системой (периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия); боль в мышцах (миалгия); потеря волос (алопеция); сыпь; зуд; поражение ногтей; шелушение кожи (десквамация); нарушения ритма сердца.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции; болезненное состояние, характеризующееся сонливостью, вялостью, оцепенением (летаргия); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; нарушение питания сердечной мышцы (ишемия миокарда); венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; воспаление слизистой оболочки глаз (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.

Некоторые из этих симптомов могут быть серьезными. Если это произойдет, Вы должны немедленно сообщить об этом врачу.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств - членов Евразийского экономического союза (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

5. Хранение препарата Доцетаксел

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на внешней стороне упаковки (коробки, флакона) после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Храните препарат Доцетаксел в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C.

Используйте флакон сразу после его открытия.

С микробиологической точки зрения приготовление/разбавление раствора должно происходить в контролируемых и асептических условиях.

Инфузионный раствор доцетаксела перенасыщен, поэтому со временем может кристаллизоваться. Если произошло появление кристаллов, раствор больше не должен использоваться и должен быть утилизирован.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Доцетаксел содержит

Действующим веществом препарата является: доцетаксел.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 1 мл содержит 20 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 4 мл содержит 80 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 5,5 мл содержит 110 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 6 мл содержит 120 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 6,25 мл содержит 125 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 7 мл содержит 140 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 7,5 мл содержит 150 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 8 мл содержит 160 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Каждый флакон 9 мл содержит 180 мг доцетаксела (в виде тригидрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

Полисорбат 80;

Этанол (спирт этиловый безводный);

Лимонная кислота безводная.

Внешний вид препарата Доцетаксел и содержимое упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

Содержимое упаковки:

По 1 мл, 2 мл, 4 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 6,25 мл, 7 мл, 7,5 мл, 8 мл или 9 мл препарата во флаконы из нейтрального стекла I гидrolитического класса, герметично закупоренные резиновыми пробками и колпачками алюминиево-пластиковыми.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 3 или 5 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с перегородками.

По 20, 35 или 50 флаконов с равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона с перегородками (для стационаров).

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «АксельФарм», Российская Федерация

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

Производитель

ООО «ОнкоТаргет», Российская Федерация

Юридический адрес: 109316, Российская Федерация, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 24, комната 21.2.

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Евразийского экономического Союза: <https://eec.eaeunion.org>.

Листок-вкладыш пересмотрен



Линия отрыва или отреза

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

1. Показания к применению

Препарат Доцетаксел 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 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)).

Неоадъювантная 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-й линии (доцетаксел в монотерапии, терапия 2-ой линии).

Рак предстательной железы

- метастатический, кастрационнорезистентный 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-й линии).

Рак головы и шеи

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

2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим доцетаксел (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 доцетаксела.

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

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

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

Рак молочной железы (РМЖ)

Адьювантная терапия

При адьювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубина (50 мг/м^2) и циклофосфида (500 мг/м^2) 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 Доцетаксел.

Химиотерапия по схеме АС ТН

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

Через три недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели.

Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неoadьювантная терапия

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

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

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

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

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

При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабин - 1250 мг/м^2 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^2 , сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30-60 мин.

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

Метастатический рак яичников

Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 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 доцетаксела составляет 75 мг/м^2 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 доцетаксела составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели в течение 6 курсов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 10 мг внутрь ежедневно.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила в дозе $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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 доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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 доцетаксела составляет 75 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина в дозе 100 мг/м² (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м²/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 или инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Доцетаксел должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500 /мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов < 500 /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/м² до 75 мг/м² и/или с 75 мг/м² до 60 мг/м². Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м², лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая доцетаксел, для лечения РМЖ

Адьювантная терапия рака молочной железы

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адьювантную терапию доцетакселом 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 доцетаксела до 60 мг/м². У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м².

Доцетаксел в химиотерапевтической схеме АСТ

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

Доцетаксел в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном раке молочной железы 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 во всех последующих циклах, доза доцетаксела в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 .

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

В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу доцетаксела в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 .

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

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с доцетакселом см. ОХЛП / инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

При применении доцетаксела 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 доцетакселом возобновляется в дозе 55 мг/м^2 .

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

Комбинированная терапия, включающая доцетаксел, при немелкоклеточном раке легкого

Доцетаксел в комбинации с цисплатином или карбоплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до $25000/\text{мкл}$ (комбинация с цисплатином) или до $75000/\text{мкл}$ (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^2 .

Для коррекции дозы цисплатина см. ОХЛП / инструкцию по применению цисплатина.

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

Пациенты, получающие доцетаксел 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 гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела следует уменьшить с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу доцетаксела с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу доцетаксела рекомендуется уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². 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 доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 %. Повторный эпизод: уменьшить дозу доцетаксела на 20 %.
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы доцетаксела и ФУ на 20 %. Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 %. Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу доцетаксела на 20 %.
Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах. Повторный эпизод: уменьшить дозу доцетаксела 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 у лиц пожилого возраста. У пациентов

60 лет и старше при комбинации доцетаксела с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. ОХЛП / инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с нарушениями функции печени

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ > 1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м². 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 доцетаксела у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Не установлена эффективность и безопасность применения доцетаксела при раке носоглотки у детей и подростков от 1 месяца 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 малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Способ применения

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

Препарат Доцетаксел вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3

недели.

3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доцетакселу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Количество нейтрофилов в периферической крови $< 1500/\text{мкл}$.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.

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

4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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 доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов $> 1500/\text{мкл}$.

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 TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC 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.

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузии. 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 понижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у пациентов. 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). 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/м² и имеющих

повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы, более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². 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 вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии.

Кардиотоксичность

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

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.

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 нежелательных реакций 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 >10% больше, 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 выявлено не было.

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет отмечались на >10% чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доцетакселом необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии и следует порекомендовать до начала лечения произвести консервацию 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 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 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

адьювантная 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 пациенток с раком молочной железы 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 содержится этанол (спирт этиловый безводный) - 395 мг в 1 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.

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

5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 CYP3A, 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.

При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 частота развития побочных эффектов доцетаксела может увеличиваться вследствие замедления его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7-ми

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; 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.

6. 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 антитоксин 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.

7. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата и отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Приготовление раствора для инфузий

Препарат Доцетаксел, 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.

Поскольку 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 концентрата 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 6 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при комнатной температуре (не выше 25 °С) и обычных условиях освещенности.

Приготовленный 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

Препарат Доцетаксел 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 попадает на кожу, ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2024 № 4418
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

препарата Доцетаксел на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

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