

**ИНСТРУКЦИЯ**

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Такселен**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Такселен

**Международное непатентованное наименование:** доцетаксел

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав:**

1 мл концентрата содержит:

*действующее вещество:* доцетаксела тригидрат (в пересчете на доцетаксел) – 21,34 мг/  
42,68 мг (20 мг/ 40 мг);

*вспомогательные вещества:* полисорбат 80 – 567,0 мг/ 567,0 мг, этанол 96 % - до 1 мл/ до  
1 мл.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство, алкалоид.

**Код АТХ:** L01CD02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Доцетаксел - противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает 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.

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

**Фармакокинетика**

*Фармакокинетика у взрослых*



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

После однократной инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> средние значения максимальной концентрации доцетаксела в плазме ( $C_{\max}$ ) составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг\*ч/мл. Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м<sup>2</sup> 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.

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

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)  $\geq 1,5$  их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы  $\geq 2,5$  ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27%. При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме крови. Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосамида не изменялись при их одновременном применении.

Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела ( $C_{\max}$ , AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии. Фармакокинетический профиль цисплатина вводимого вскоре после инфузии доцетаксела не отличался от такового при введении одного цисплатина.

Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.

Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей.

#### *Фармакокинетика у детей*

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

### **Показания к применению**

#### ***Рак молочной железы (РМЖ)***

##### *Адъювантная и неоадъювантная терапия*

##### *Адъювантная терапия*

*Операбельный РМЖ* (препарат Такселен 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 Такселен в комбинации с трастузумабом (схема АС-ТН)).

##### *Неоадъювантная терапия*

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

##### *Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ*

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

- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Такселен в комбинации с капецитабином).

#### ***Немелкоклеточный рак легкого***

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

#### ***Рак предстательной железы***

- Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (препарат Такселен в комбинации с преднизолоном или преднизолоном).
- Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы (препарат Такселен 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 (препарат Такселен в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-ой линии).

#### ***Рак головы и шеи***

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

#### **Противопоказания**

- Выраженные реакции повышенной чувствительности к доцетакселу или полисорбату 80 в анамнезе.
- Исходное количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мкл.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

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

### **С осторожностью**

При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, интраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфиварином, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном применении препаратов, индуцирующими или ингибирующими изоферменты CYP3A, или метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

### **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата Такселен противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

### **Способ применения и дозы**

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

Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Такселен (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидами, 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 Такселен.

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

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 препарата Такселен.

Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Такселен вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

### ***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 Такселен составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  через 1 ч после введения доксорубицина ( $50 \text{ мг/м}^2$ ) и циклофосфида ( $500 \text{ мг/м}^2$ ) 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 экспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Такселен:

#### *Химиотерапия по схеме АС ТН:*

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А)  $60 \text{ мг/м}^2$  с последующим введением циклофосфида (С)  $600 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели, 4 цикла.

- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т)  $100 \text{ мг/м}^2$  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  $4 \text{ мг/кг}$  (нагрузочная доза),
  - день 2: доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$ ,
  - день 8 и 15: трастузумаб  $2 \text{ мг/кг}$ ;
- циклы 6-8:
  - день 1: доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$  и трастузумаб  $2 \text{ мг/кг}$ ,
  - день 8 и 15: трастузумаб  $2 \text{ мг/кг}$ .
- Через 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб  $6 \text{ мг/кг}$  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 Такселен:

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А)  $60 \text{ мг/м}^2$  с последующим введением циклофосфида (С)  $600 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели, 4 цикла.

- Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т)  $100 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 недели, 4 цикла.

#### *Местно-распространенный или метастатический РМЖ*

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

Для комбинации препарат Такселен плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Такселен составляет  $100 \text{ мг/м}^2$  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 применения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба.

При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели, а капецитабина -  $1250 \text{ мг/м}^2$  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. инструкцию по применению капецитабина.

#### ***Немелкоклеточный рак легкого***

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$ , сразу после него введение цисплатина  $75 \text{ мг/м}^2$  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  $75 \text{ мг/м}^2$ .

#### ***Метастатический рак яичников***

Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела  $100 \text{ мг/м}^2$  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 препарата Такселен составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

##### ***Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы***

Для лечения пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Такселен составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  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 препарата Такселен составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина  $75 \text{ мг/м}^2$  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 мг/м<sup>2</sup>/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. раздел «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

### ***Рак головы и шеи***

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться соответствующая адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Такселен, 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 Такселен составляет 75 мг/м<sup>2</sup> в виде однократной внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 часа (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>/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 Такселен составляет 75 мг/м<sup>2</sup> в виде однократной внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-х часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

### ***Коррекция доз при химиотерапии***

#### ***Общие принципы***

Препарат Такселен должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови  $\geq 1500$ /мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении 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/м<sup>2</sup> до 75 мг/м<sup>2</sup> и/или с 75 мг/м<sup>2</sup> до 60 мг/м<sup>2</sup>. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м<sup>2</sup>, лечение им следует прекратить.

*Комбинированная терапия, включающая препарат Такселен для лечения РМЖ*

*Адьювантная терапия рака молочной железы*

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адьювантную терапию препаратом Такселен 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 Такселен до 60 мг/м<sup>2</sup>. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м<sup>2</sup>.

*Препарат Такселен в химиотерапевтической схеме АС Т*

При операбельном и местно-распространенном раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неoadьювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Такселен в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м<sup>2</sup> до 75 мг/м<sup>2</sup>.

*Препарат Такселен 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 Такселен в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м<sup>2</sup> до 75 мг/м<sup>2</sup>.

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 Такселен в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м<sup>2</sup> до 75 мг/м<sup>2</sup>.

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

*Препарат Такселен в комбинации с капецитабином*

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Такселен см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

При применении препарата Такселен 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 Такселен возобновляется в дозе 55 мг/м<sup>2</sup>.

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

*Комбинированная терапия, включающая препарат Такселен, при немелкоклеточном раке легкого.*

*Препарат Такселен в комбинации с цисплатином или карбоплатином*

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

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

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

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

Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Такселен следует уменьшить с 75 до 60 мг/м<sup>2</sup>. При последующем развитии эпизодов осложнённой нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Такселен с 60 мг/м<sup>2</sup> до 45 мг/м<sup>2</sup>. При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Такселен рекомендуется уменьшить с 75 мг/м<sup>2</sup> до 60 мг/м<sup>2</sup>. Последующие циклы с применением доцетаксела

возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

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

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

##### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Такселен у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Такселен при раке носоглотки у детей и подростков от 1 месяца до 18 лет. Препарат Такселен 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 препарата Такселен у лиц пожилого возраста.

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

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

Комбинация препарата Такселен 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 настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Такселен в комбинации с другими препаратами у больных с нарушениями функции печени.

При применении препарата Такселен у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»).

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

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

#### **Приготовление инфузионного раствора**

*Концентрат для приготовления раствора для инфузий (20 мг/1,0 мл):* реальное содержание во флаконе 23,0 мг/1,15 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после приготовления инфузионного раствора, доза лекарственного препарата будет соответствовать 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

*Концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/1 мл:* реальное содержание во флаконе 46,0 мг/1,15 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при

приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после приготовления инфузионного раствора, доза лекарственного препарата будет соответствовать 40 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

При проведении одной внутривенной инфузии НЕЛЬЗЯ использовать доцетаксел, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/ 2 мл), в формах выпуска в двух флаконах (концентрат и растворитель), вместе с формами выпуска доцетаксела концентрат для приготовления раствора для инфузий (20 мг/мл и 40 мг/мл), в одном флаконе.

#### ***Приготовление раствора для инфузий***

Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Такселен в форме выпуска в одном флаконе не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

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

Если флаконы с препаратом хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 минут выдержать при комнатной температуре (ниже 25°C).

Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора препарата Такселен, 20 мг/ мл и 40 мг/ мл, в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида (введение концентрата проводится путем однократного введения в емкость с инфузионным раствором всей необходимой дозы). Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Такселен, 20 мг/мл и 40 мг/ мл, и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

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

## **Побочное действие**

Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто  $\geq 10\%$ ; часто  $\geq 1\%$  и  $<10\%$ ; нечасто  $\geq 0,1\%$  и  $<1\%$ ; редко  $\geq 0,01\%$  и  $<0,1\%$ ; очень редко  $<0,01\%$ ; частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).

### ***Монотерапия препаратом Такселен (75 мг/м<sup>2</sup> и 100 мг/м<sup>2</sup>)***

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

##### *Очень часто*

Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении ( $<500$  клеток/мкл) также составляет 7 дней. Фебрильная нейтропения, инфекции.

##### *Часто*

Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови  $<500$ /мкл; тяжелые инфекции включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения  $<100000$ /мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией  $<50000$ /мкл и анемией (гемоглобин  $<11$  г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин  $<8$  г/дл).

##### *Нечасто*

Тяжелая тромбоцитопения.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

##### *Очень часто*

Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии препарата Такселен 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 внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

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

*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 онихолизисом (потерей 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.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Очень часто*

Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит.

*Часто*

Тяжелая тошнота; тяжелая рвота; тяжелая диарея; запор; тяжелый стоматит; эзофагит; боли в животе, включая сильные; желудочно-кишечные кровотечения.

*Нечасто*

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

*Часто*

Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.

*Нарушения со стороны нервной системы*

*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);

*Редко*

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).

*Нарушения со стороны сердца*

*Часто*

Нарушения сердечного ритма.

*Нечасто*

Сердечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сосудов*

*Часто*

Повышение или понижение артериального давления, кровотечение.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

*Очень часто*

Одышка.

*Часто*

Тяжелая одышка.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

*Очень часто*

Миалгия.

*Часто*

Артралгия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*Очень часто*

Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении 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 проявляются 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 виде монотерапии в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м<sup>2</sup>, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м<sup>2</sup>, и без проведения премедикации - 489,7 мг/м<sup>2</sup>), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

#### ***Препарат Такселен в комбинации с другими препаратами***

##### *Препарат Такселен в комбинации с доксорубицином*

При применении препарата Такселен в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом Такселен 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.

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

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Такселен 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 нежелательных явлений разрешились в период наблюдения.

#### *Препарат Такселен в комбинации с капецитабином*

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

#### *Препарат Такселен в комбинации с трастузумабом*

У пациентов, получавших комбинацию препарата Такселен 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, алоpecia, 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 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 побочных реакций.

*Препарат Такселен в схеме АС-ТН (см. раздел «Способ применения и дозы»)*

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией препаратом Такселен сопровождалось увеличением частоты возникновения многих побочных эффектов: чаще наблюдались алоpecia, анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести, тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести, стоматит, 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 частоты 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.

*Комбинация препарата Такселен с цисплатином или карбоплатином*

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Такселен 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 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная нейропатия; алоpecia; астения и миалгия.

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

*Комбинации препарата Такселен с преднизолоном или преднизоном*

При применении препарата Такселен в комбинации с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией доцетакселом значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов, таких как: анемия, в том числе и 3-4 степени тяжести; инфекции; нейтропения, в том числе и 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения; фебрильная нейтропения; слабость; аллергические реакции; нейросенсорные и нейромоторные реакции; алоpecia; сыпь; десквамация; тошнота; диарея; стоматит; рвота; анорексия; миалгия; артралгия; задержка жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

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

*Комбинация препарата Такселен с цисплатином и фторурацилом*

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще наблюдались анемия, в том числе и 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; 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 применении препарата после его регистрации*

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

*Нечасто*

Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.

*Частота неизвестна*

Вторичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных новообразований.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях.

Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*Редко*

Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, 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.

*Нарушения со стороны нервной системы*

*Редко*

Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата.

*Нарушения со стороны органа зрения*

*Редко*

Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко – случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты.

Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии.

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулы.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

*Редко*

Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потеря слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов.

*Нарушения со стороны сердца и сосудов*

*Редко*

Венозные тромбозы и эмболии, инфаркт миокарда.

*Частота неизвестна*

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

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

*Редко*

Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу.

При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пневмонита.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Редко*

Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.

*Частота неизвестна*

Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

*Очень редко*

Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Очень редко*

Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, такой как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсон, токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфангиэктатический отек. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания.

*Частота неизвестна*

Сообщалось о случаях стойкой алопеции.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*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).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев, ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии и гипокальциемии, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей.

## **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 больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует, как можно быстрее, назначить Г-КСФ. При необходимости - симптоматическая терапия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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 CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном

назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия (см. раздел «С осторожностью»).

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

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.

Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (>95%). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифегидрамин, 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.

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

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

### **Особые указания**

#### ***Нейтропения***

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию препаратом Такселен. Максимальное снижение нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время



курса терапии препаратом Такселен рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Такселен возможно после восстановления числа нейтрофилов  $\geq 1500/\text{мкл}$ .

В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарата Такселен 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.

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

#### ***Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта***

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

#### ***Реакции гиперчувствительности***

С целью выявления развития реакции гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузии. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата Такселен, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления,

бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Такселен и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Такселен.

У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.

#### *Кожные реакции*

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»).

#### ***Пациенты с печеночной недостаточностью***

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы, более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых 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 препарата Такселен составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Такселен. 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 препарата Такселен 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.

#### ***Вторичные злокачественные образования***

При применении комбинации препарата Такселен с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных злокачественных

новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии.

### ***Кардиотоксичность***

У пациентов, получавших препарат Такселен 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 препаратом Такселен в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см Инструкцию по применению трастузумаба.

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

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

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, 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 «Побочное действие»).

### ***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 явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР. Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Такселен каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии,

инфекций, анорексии, снижения массы тела была на  $\geq 10\%$  больше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на  $\geq 10\%$  больше, чем у пациентов более молодого возраста. 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 встречались на  $\geq 10\%$  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 препаратом Такселен 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 посоветовать до лечения произвести консервацию спермы.

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

#### ***Нейротоксичность***

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Такселен.

#### ***Содержание этанола***

В препарате содержится этанол в концентрации около 40 объемных процентов (то есть 380 мг этанола 96 % во флаконе 20 мг/мл и 365 мг во флаконе 40 мг/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). Так же следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.

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

#### ***Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Такселен***

Препарат Такселен 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 Такселен или инфузионный раствор препарата Такселен попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора препарата Такселен на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

### ***Неoadъювантная терапия 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 больных, достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неoadъювантной химиотерапии.

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 40 мг/мл

*Первичная упаковка лекарственного препарата.*

*Дозировка 20 мг/мл.*

По 1 мл, 2 мл, 4 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 7 мл, 7,5 мл, 8 мл или 9 мл препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла типа I (USP/EP), герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

**Дозировка 40 мг/мл.**

По 0,5 мл, 1 мл, 2 мл, 3 мл или 4 мл препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла типа I (USP/EP), герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

**Вторичная упаковка лекарственного препарата.**

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 3, 5, 10, 20, 25, 30, 35, 50 или 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Производитель**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия,

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com

Представитель АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД»



Н.Ю. Малых