

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от « 23 » мая 2018 г.  
№ N015213, N015216

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Доцетаксел-Келун-Казфарм

#### Торговое название

Доцетаксел-Келун-Казфарм

#### Международное непатентованное наименование

Доцетаксел

#### Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл или 80 мг/4 мл

#### Состав

1 мл концентрата (один флакон) содержит:

*активное вещество* – доцетаксел безводный 20 мг (20 мг/мл)

*вспомогательные вещества:* кислота лимонная безводная, этанол безводный, полисорбат 80

4 мл концентрата (один флакон) содержит:

*активное вещество* – доцетаксел безводный 80 мг (80 мг/4 мл)

*вспомогательные вещества:* кислота лимонная безводная, этанол безводный, полисорбат 80

#### Описание

Бесцветная или бледно-желтого цвета жидкость.

#### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения. Таксаны. Доцетаксел.

Код АТХ L01CD02

#### Фармакологические свойства

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Кинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трёхкомпартаментной фармакокинетической модели с периодами полувыведения в фазах  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , равных, соответственно, 4 мин., 36 мин. и 11,1 часа. Последняя фаза обусловлена, отчасти, относительно медленным выведением доцетаксела из периферического компартамента.

### *Распределение*

После введения 100 мг/м<sup>2</sup> дозы в одночасовой инфузии была достигнута средняя максимальная концентрация в плазме, равная 3,7 мкг/мл, с соответствующей площадью под кривой (AUC), равной 4,6 ч.мкг/мл. Средние показатели общего клиренса и объёма распределения в стадии насыщения составляли, соответственно, 21 л/ч/м<sup>2</sup> и 113 л. Межиндивидуальная вариабельность в показателе общего клиренса составляла около 50%. Более 95% доцетаксела вступает в связь с белками плазмы.

### *Выведение*

После окисления терт-бутил-эфирной группы посредством цитохрома P450 доцетаксел в течение 7 дней выводился с мочой и каловыми массами, в которых обнаруживалось, соответственно, 6% и 75% введённой радиоактивности (<sup>14</sup>C-доцетаксел). Около 80% радиоактивности, обнаруженной в каловых массах, были выделены в первые 48 часов в виде одного основного неактивного метаболита и 3 второстепенных неактивных метаболитов, а также в виде очень малых количеств неизменённого лекарственного вещества.

### **Особые популяции**

#### *Возраст и пол*

Фармакокинетика доцетаксела не зависела от возраста и пола пациента.

#### *Нарушение функции печени*

У небольшого числа пациентов с показателями клинических лабораторных анализов, указывавших на нарушение функции печени лёгкой или средней степеней тяжести (АЛТ, АСТ  $\geq$  1,5 верхнего предела нормы при уровне щелочной фосфатазы в  $\geq$  2,5 верхнего предела нормы), общий клиренс был снижен в среднем на 27%. Клиренс доцетаксела не менялся при задержке жидкости лёгкой или средней степени тяжести, данных о пациентах с тяжёлой формой задержки жидкости нет.

При назначении в комбинации доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменный уровень доксорубицинола (метаболит доксорубицина). Фармакокинетические параметры доцетаксела, доксорубицина и циклофосамида не изменялись при их одновременном назначении.

Отсутствует воздействие капецитабина на фармакокинетику доцетаксела (максимальная концентрация  $C_{\max}$  и площадь под кривой AUC) и

отсутствует воздействие доцетаксела на фармакокинетику важного метаболита капецитабина 5`-ДФУР (5`-DFUR).

Клиренс доцетаксела при применении в комбинированной терапии с цисплатином аналогичен клиренсу, наблюдавшемуся при монотерапии. Фармакокинетический профиль цисплатина, введённого вскоре после инфузии доцетаксела аналогичен профилю наблюдаемому при монотерапии цисплатином.

Комбинированное назначение доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила пациентам с солидными опухолями не влияет на фармакокинетику ни одного из этих лекарственных препаратов.

Влияние преднизона на фармакокинетику доцетаксела, назначаемого вместе со стандартной премедикацией дексаметазоном не обнаружено.

Влияние преднизона на фармакокинетику доцетаксела не обнаружено.

### ***Фармакодинамика***

Доцетаксел является противоопухолевым препаратом, которое действует, способствуя объединению тубулина в стабильные микротрубочки, и препятствует их разъединению, что приводит к выраженному снижению количества свободного тубулина. Присоединение доцетаксела к микротрубочкам не изменяет количества протофиламентов.

Доцетаксел разрывает в клетках микротрубулярные сети, не заменимые в жизненно важных для функционирования клетки митозе и интерфазе.

Доцетаксел цитотоксичен в отношении различных линий опухолевых клеток, а в тестах на клоногенность - в отношении свежеективированных клеток опухоли. Доцетаксел достигает высоких внутриклеточных концентраций с длительным временем нахождения в клетках. Кроме того, было установлено, что доцетаксел проявляет активность в отношении отдельных (не всех) линий клеток, в избыточной степени экспрессирующих р-глюкопротеин, регулируемый геном лекарственной полирезистентности. Доцетаксел является независимым от графика и обладает широким спектром противоопухолевой активности в отношении прогрессирующих трансплантированных опухолей человека.

### **Показания к применению**

*- рак молочной железы*

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом предназначен для адъювантного лечения пациентов с операбельным раком молочной железы с поражением и без поражения лимфатических узлов.

У пациентов с операбельным раком молочной железы без поражения лимфоузлов адъювантное лечение следует проводить только пациентам, которые могут получать химиотерапию согласно международным критериям первичной терапии ранней стадии рака молочной железы.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком

молочной железы, ранее не получавших цитотоксической терапии по поводу этого состояния.

Доцетаксел в качестве монотерапии предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы после неэффективной цитотоксической терапии. Предшествующая химиотерапия должна включать антрациклин или алкилирующий препарат.

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом предназначен для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы с повышенной экспрессией HER-2, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастазов.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы после неэффективной цитотоксической терапии. Предшествующая химиотерапия должна включать антрациклин.

*- немелкоклеточный рак лёгкого*

Доцетаксел предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого после неэффективной предшествующей химиотерапии.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином предназначен для лечения пациентов с неоперабельным, местно – распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого у пациентов, которым ранее не проводилась химиотерапия по поводу этого состояния.

*- рак предстательной железы*

Доцетаксел в комбинации с преднизоном или преднизолоном предназначен для лечения пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы.

*- аденокарцинома желудка*

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом предназначен для лечения пациентов с метастатической аденокарциномой желудка, в том числе аденокарциномой гастро-эзофагеального отдела, предварительно не получавших химиотерапии по поводу метастазов.

*- рак головы и шеи*

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом предназначен для начальной терапии пациентов с местно – распространённым плоскоклеточным раком головы и шеи.

### **Способ применения и дозы**

Применение Доцетаксел должно ограничиваться отделениями, специализирующимися в цитотоксической химиотерапии.

Доцетаксел должен вводиться исключительно под наблюдением квалифицированного врача, компетентного в цитотоксической химиотерапии пациентов.

*Рекомендуемая доза*

При раке молочной железы, немелкоклеточном раке лёгкого, раке желудка, раке головы и шеи премедикация заключается в назначении перорального кортикостероидного препарата, такого как дексаметазон в дозе 16 мг в день (то есть, по 8 мг 2 раза в день), в течение 3 дней, к премедикации приступают за 1 день до введения Доцетаксел, если нет противопоказаний. В профилактических целях можно применять гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) для сведения к минимуму риска развития гематологической токсичности.

При раке простаты, в виду одновременного применения преднизона или преднизолона рекомендуемый режим премедикации состоит из 8 мг перорального дексаметазона за 12 часов, 3 часа и 1 час до инфузии Доцетакселом.

Доцетаксел вводят в одночасовой инфузии, каждые 3 недели.

#### *Рак молочной железы*

Для адьювантной терапии операбельного рака молочной железы с поражёнными и непоражёнными лимфоузлами рекомендуемая доза Доцетаксел составляет  $75 \text{ мг/м}^2$ , вводится через 1 час после  $50 \text{ мг/м}^2$  доксорубицина и  $500 \text{ мг/м}^2$  циклофосфамида, каждые 3 недели, в течение 6 циклов (режим ДДЦ) (см. также «Корректирование дозы во время лечения»).

Для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы рекомендуемая доза Доцетаксел в качестве мототерапии составляет  $100 \text{ мг/м}^2$ . Для проведения лечения первой линии,  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел вводят в комбинации с доксорубицином ( $50 \text{ мг/м}^2$ ).

В комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза Доцетаксел составляет  $100 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели, при этом трастузумаб вводится еженедельно. Первая инфузия Доцетаксела назначается на следующий день после первой дозы трастузумаба. Последующие дозы Доцетаксел вводят непосредственно после завершения инфузии трастузумаба, если предшествующая доза трастузумаба хорошо переносилась. Дозы и способ введения трастузумаба смотрите (см.) в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.

В комбинации с капецитабином рекомендуемая доза Доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$ , каждые 3 недели, в комбинации с капецитабином по  $1250 \text{ мг/м}^2$  дважды в день (в течение 30 минут после приёма пищи) в течение 2 недель с последующим недельным перерывом. Расчёт дозы капецитабина с учётом площади поверхности тела см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.

#### *Немелкоклеточный рак лёгкого*

Рекомендуемый режим дозирования для пациентов, ранее не получавших химиотерапии и находящихся на лечении по поводу немелкоклеточного рака лёгкого, заключается в  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел, непосредственно после чего следуют  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина в течение 30-60 минут. В качестве

монотерапии для лечения пациентов после неэффективной, предшествующей химиотерапии на основе на платины рекомендуемая доза равна  $75 \text{ мг/м}^2$ .

#### *Рак предстательной железы*

Рекомендуемая доза Доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели. Преднизон или преднизолон назначается перорально, по 5 мг 2 раза в день, непрерывно.

#### *Аденокарцинома желудка*

Рекомендуемая доза Доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой инфузии с последующими  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина в 1-3-часовой инфузии (обе инфузии только в первый день), затем  $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  5-фторурацила в непрерывной, 24-часовой инфузии в течение 5 дней, начиная с момента окончания цисплатиновой инфузии. Лечение повторяют каждые 3 недели. Необходимо проводить премедикацию антиэметическими средствами и соответствующую гидратацию в связи с введением цисплатина. В профилактических целях следует применять Г-КСФ для снижения риска развития гематологической токсичности (см. также Корректирование дозы во время лечения).

#### *Рак головы и шеи*

Следует проводить премедикацию антиэметическими препаратами и соответствующую гидратацию (до и после введения цисплатина). Профилактический Г-КСФ можно использовать для уменьшения риска гематологической токсичности.

- Начальная химиотерапия с последующей лучевой терапией:

Для начальной терапии неоперабельной, местно – распространённой плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ) рекомендуемая доза Доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой инфузии, после которой в течение 1 часа вводят  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина в первый день, затем в непрерывной инфузии вводят 5-фторурацил в дозе  $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  на протяжении 5 дней. Эту схему повторяют каждые 3 недели в течение 4 циклов. Вслед за химиотерапией следует проводить лучевую терапию.

- Начальная химиотерапия с последующей химио-лучевой терапией:

Для начальной терапии пациентов с местно – распространённым (технически нерезектабельная, малая вероятность хирургического излечения и намерение сохранить орган) плоскоклеточном раке головы и шеи (ПКРГШ) рекомендуемая доза Доцетаксела составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой внутривенной инфузии в первый день, вслед за которой в течение от 30 минут до 3 часов вводят  $100 \text{ мг/м}^2$  цисплатина, затем в непрерывной инфузии вводят 5-фторурацил в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  с первого по четвёртый дни. Эту схему повторяют каждые 3 недели в течение 3 циклов. Вслед за химиотерапией должна назначаться химио-лучевая терапия.

Изменение доз цисплатина и 5-фторурацила см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению препаратов.

*Корректирование дозы во время лечения:*

Доцетаксел нужно применять, когда число нейтрофилов  $\geq 1.500$  клеток/ $\text{мм}^3$ .

В случае развития фебрильной нейтропенией с числом нейтрофилов  $< 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  на протяжении больше 1 недели, с тяжёлыми или кумулятивными кожными реакциями или с тяжёлой периферической невропатией во время лечения Доцетакселом, доза Доцетаксела подлежит снижению со  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  до  $75 \text{ мг}/\text{м}^2$  и/или с  $75 \text{ мг}/\text{м}^2$  до  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ . Если при дозе  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  выше перечисленные реакции не разрешатся, лечение следует прекратить.

*Адьювантная терапия рака молочной железы*

Следует взвесить необходимость первичной профилактики с помощью Г-КСФ в случае пациентов, получивших адьювантную терапию Доцетакселом, доксорубицином и циклофосфамидом (ДЦЦ) по поводу рака молочной железы. Для пациентов с фебрильной нейтропенией и/или нейтропенической инфекцией дозу Доцетаксела следует снизить до  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  во всех последующих циклах.

В случае стоматита 3 или 4 степени дозу следует снизить до  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ .

*В комбинации с цисплатином*

Для пациентов с начальной дозой Доцетаксела, равной  $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ , в комбинации с цисплатином и с наименьшим числом тромбоцитов, составляющим менее  $25.000$  клеток/ $\text{мм}^3$  во время предыдущего курса терапии, а также для пациентов с фебрильной нейтропенией или тяжёлой негематологической токсичностью дозу Доцетаксела в последующих циклах следует снизить до  $65 \text{ мг}/\text{м}^2$ . Корректировку дозы цисплатина см. в соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

*В комбинации с капецитабином*

- изменение дозы капецитабина см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.

- при первых признаках токсичности 2 степени, персистирующих на момент следующего лечения препаратом Доцетаксела в комбинации с капецитабином, лечение следует отложить до тех пор, пока токсичность не снизится до 0-1 степени; лечение возобновляют с применением 100 % исходной дозы.

- при повторном развитии токсичности 2 степени или при первом появлении токсичности 3 степени на любом этапе лечебного цикла, лечение следует отложить до тех пор, пока токсичность снизится до 0-1 степени, затем лечение Доцетакселом возобновляют, применяя дозу  $55 \text{ мг}/\text{м}^2$ .

- при любых последующих проявлениях токсичности или при токсичности 4 степени, введение Доцетаксела следует прекратить.

Изменение дозы трастузумаба см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

*В комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом*

Если, несмотря на применение Г-КСФ, имеет место эпизод фебрильной нейтропении, затяжной нейтропении или связанной с нейтропенией инфекции, дозу Доцетаксела следует снизить с 75 мг/м<sup>2</sup> до 60 мг/м<sup>2</sup>. Если последуют эпизоды осложнённой нейтропении, дозу Доцетаксела нужно снизить с 60 до 45 мг/м<sup>2</sup>. В случае тромбоцитопении 4 степени дозу Доцетаксела следует снизить с 75 до 60 мг/м<sup>2</sup>. Продолжать лечение последующими циклами Доцетаксела следует только после того, как число нейтрофилов не восстановится до уровня > 1.500 клеток/мм<sup>3</sup>, а число тромбоцитов не восстановится до уровня > 100.000 клеток/мм<sup>3</sup>. Лечение следует прекратить, если эти симптомы токсичности сохраняются.

Изменение рекомендуемых доз в случае токсичности у пациентов, получающих Доцетаксела в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом (5-ФУ):

<b>Токсичность</b>	<b>Корректирование дозы</b>
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: затем снизить дозу доцетаксела на 20%.
Диарея 4 степени	Первый эпизод: снизить дозы Доцетаксела и 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: прекратить лечение.
Стоматит (мукозит) 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: исключить только 5-ФУ из всех последующих циклов. Третий эпизод: снизить дозу Доцетаксела на 20%.
Стоматит (мукозит) 4 степени	Первый эпизод: исключить только 5-ФУ из всех последующих циклов. Второй эпизод: снизить дозу Доцетаксела на 20%.

Корректировку доз цисплатина и 5-фторурацила см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Пациентам со плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) и осложнённой нейтропенией (включая затяжную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию) во всех последующих циклах рекомендовано применение Г-КСФ для обеспечения профилактической защиты (например, в дни 6-15).

**Особые популяции:**

*Пациенты с нарушением функции печени*

На основании фармакокинетических данных, полученных при монотерапии Доцетаксела с 100 мг/м<sup>2</sup> для пациентов с увеличением активности трансаминазы [АСТ и/или АЛТ] более, чем в 1,5 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и щелочной фосфатазы более, чем в 2,5 раза выше ВПН рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. При

уровне билирубина в сыворотке выше ВПН и/или при уровнях АСТ и АЛТ, превышающих ВПН более, чем в 3,5 раза, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз выше ВПН, снижение дозы не рекомендовано - Доцетаксел не следует применять в случае отсутствия строгих показаний.

В случае комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом для лечения аденокарциномы желудка, для пациентов с АЛТ и/или АСТ, превышавшей ВПН в 1,5 раза, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы выше ВПН в 2,5 раза и уровнем билирубина выше ВПН снижение дозы не рекомендовано – Доцетаксел не следует применять, если нет строгих показаний. Данных о лечении пациентов с нарушением функции печени, лечившихся комбинацией доцетаксела по другим показаниям отсутствуют.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Исходя из данных фармакокинетического анализа популяции, специальных указаний по применению препарата пациентам пожилого возраста нет.

В случае комбинации с капецитабином для пациентов в возрасте 60 лет и старше рекомендуется снижение начальной дозы капецитабина до 75% дозы (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

### **Особые предостережения по применению**

Доцетаксел-Келун-Казфарм является противоопухолевым средством, поэтому, как и в случаях с другими потенциально токсичными веществами, следует проявлять осторожность при обращении с ним и во время приготовления растворов доцетаксела. Рекомендуется использовать перчатки.

При контакте кожи с концентратом или инфузионным раствором Доцетаксел-Келун-Казфарм, следует немедленно тщательно смыть их с кожи мылом и водой. При попадании концентрата или инфузионного раствора Доцетаксел-Келун-Казфарм на слизистые оболочки, следует немедленно тщательно промыть их водой.

#### *Несовместимость*

Лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных ниже.

### **Подготовка к внутривенному введению**

#### *Приготовление инфузионного раствора*

Не применяйте другие лекарственные препараты доцетаксела, состоящие из 2 флаконов (концентрат и растворитель), вместе с этим лекарственным препаратом (Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл или Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, концентрат для раствора для инфузии, который состоит только из 1 флакона).

Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, концентрат для раствора для инфузии не требует

предварительного разбавления с помощью растворителя, он уже готов для добавления к инфузионному раствору.

Каждый флакон предназначен для одноразового применения и подлежит незамедлительному использованию.

Если флаконы Доцетаксел-Келун-Казфарм хранятся в холодильнике, то перед использованием необходимое количество коробок с препаратом следует выдержать в течение 5 минут при температуре ниже 25°C до применения.

Для получения необходимой дозы для больного может потребоваться более одного флакона концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии. Используя калиброванный шприц, извлеките необходимое количество концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии соблюдая правила асептики.

*Концентрация доцетаксела во флаконе Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл составляет 20 мг/мл.*

Требуемый объем концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии необходимо ввести посредством одной инъекции (одно впрыскивание) в 250 мл инфузионный мешок или инфузионную емкость, содержащую 5% раствор глюкозы или 9 мг/мл (0,9%) раствора натрия хлорида для инфузии.

Если требуемая доза доцетаксела больше 190 мг, используйте для инфузии емкость бóльшего размера так, чтобы концентрация доцетаксела не превышала 0,74 мг/мл.

Перемешайте содержимое инфузионного мешка или емкости с помощью покачивающих движений рук.

Инфузионный раствор препарата следует использовать в течение 4 часов при температуре ниже 25 °C включая один час, необходимый для введения внутривенной инфузии пациенту.

*После вскрытия флакона*

Каждый флакон предназначен только для одноразового применения, и его следует использовать сразу после вскрытия. Если флакон не используется сразу, за срок и условия хранения препарата после вскрытия упаковки будет отвечать пользователь.

*После добавления в инфузионную емкость:* с микробиологической точки зрения восстановление/разбавление нужно производить в контролируемых и асептических условиях, и использовать лекарственный препарат нужно незамедлительно. Если он используется не сразу, ответственность за срок и условия хранения несет пользователь.

После разведения концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм в инфузионном растворе, согласно рекомендациям, готовый раствор препарата при температуре хранения ниже 25 °C, стабилен в течение 4 часов. Его следует использовать в течение 4 часов (включая один час, необходимый для введения внутривенной инфузии).

Физическая и химическая стабильность готового раствора препарата, приготовленного согласно рекомендациям, в инфузионных емкостях, изготовленных из материала, не содержащего ПВХ, сохраняется в течение 48 часов, если он хранится при температуре между 2° С и 8° С.

Инфузионный раствор доцетаксела является пересыщенным, поэтому со временем может кристаллизоваться. Если появляются кристаллы, раствор нельзя больше использовать и следует уничтожить.

Подобно всем другим препаратам для парентерального применения, предварительно, перед использованием инфузионный раствор Доцетаксел-Келун-Казфарм следует подвергнуть визуальному контролю. Растворы, содержащие осадок, должны быть забракованы.

Любой неиспользованный препарат или остатки вещества должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

### **Побочные действия**

Наиболее частыми побочными реакциями на доцетаксел, назначаемый в качестве монотерапии являются нейтропения [(обратимая и некумулятивная) с наименьшим числом клеток в среднем, на 7 день, средняя продолжительность тяжёлой нейтропении (число нейтрофилов < 500 клеток/м<sup>3</sup> составила 7 дней)], анемия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит, диарея и астения. Нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при назначении его в комбинации с трастузумабом, возникали в  $\geq 10\%$ . По сравнению с монотерапией доцетакселем, при назначении его в комбинации с трастузумабом отмечалось повышение частоты серьёзных нежелательных реакций (40% в сравнении с 31%) и нежелательных реакций 4 степени (34% в сравнении с 23%). Что касается комбинации с капецитабином, представлены наиболее частые, связанные с лечением нежелательные реакции, которые отмечались при лечении рака молочной железы с неудачным лечением антрациклинами ( $\geq 5\%$ ).

Следующие нежелательные реакции часто наблюдаются при применении доцетаксела:

*Часто ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- реакции повышенной чувствительности, как правило, через несколько минут после начала инфузии доцетаксела и обычно, лёгкой или средней степеней тяжести. Наиболее частыми симптомами являются гиперемия, сыпь с зудом или без него, ощущение стеснения в груди, боль в спине, одышка, высокая температура или озноб. Тяжёлые реакции протекали с гипотензией и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью (эритемой).

- признаки нарушения нервной чувствительности лёгкой и средней степеней тяжести, характеризующиеся парестезией, дизестезией и болями, в т.ч. жгучими. Нарушения нейромоторики выражаются, главным образом, в слабости. При развитии тяжёлой периферической нейротоксичности требуется снизить дозу. Данные об обратимости симптомов касаются

35,3% пациентов с нейротоксичностью после лечения 100 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел в качестве монотерапии. Симптомы разрешаются спонтанно в течение 3 месяцев.

- обратимые кожные реакции, считающиеся, как правило, лёгкими или умеренно выраженными. Реакции характеризовались сыпью, в т.ч. местными высыпаниями, главным образом, на ногах и руках (в т.ч. тяжёлая форма синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии), а также на предплечьях, лице и груди, часто сопровождавшиеся зудом. Обычно, высыпания появлялись в течение недели после инфузии доцетаксела. Тяжёлые симптомы регистрировали реже: высыпания с последующей десквамацией, в редких случаях вынуждавшие прервать или отменить лечение доцетакселем. Тяжёлые изменения ногтей характеризовались гипопигментацией или гиперпигментацией и иногда болями и онихолизисом.

- реакции на месте введения инфузии, обычно, носили лёгкую форму и заключались в гиперпигментации, воспалении, покраснении или сухости кожи, флебите или кровоподтёке и отёке вены.

Задержка жидкости проявлялась в виде периферических отёков и реже в виде плеврального выпота, перикардального выпота, асцита и увеличения веса тела. Периферические отёки, обычно, начинаются на нижних конечностях, могут принимать генерализованную форму с увеличением веса тела на 3 и более кг. Частота и степень тяжести задержки жидкости носят кумулятивный характер. Средняя кумулятивная доза на момент прекращения лечения превышала 1000 мг/м<sup>2</sup>, а среднее время обратимости задержки жидкости составляло 16,4 недели (от 0 до 42 недель). Задержка жидкости средней и тяжёлой степеней тяжести наступала позже (средняя кумулятивная доза: 818,9 мг/м<sup>2</sup>) у пациентов с премедикацией по сравнению с пациентами без премедикации (средняя кумулятивная доза: 489,7 мг/м<sup>2</sup>); однако, у некоторых пациентов она была зарегистрирована на ранних курсах терапии.

*Доцетаксел в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в качестве монотерапии*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции (в т.ч. сепсис и пневмония, летальный исход в 1,7 %)
- нейтропения, в т.ч. фебрильная, анемия
- повышенная чувствительность
- анорексия
- периферическая сенсорная и моторная нейропатия, дисгевзия
- одышка
- стоматит, диарея, тошнота, рвота
- алопеция, кожные реакции, нарушения со стороны ногтей
- миалгия
- задержка жидкости, астения, боль

*Часто ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- инфекции, связанные с нейтропенией

- тромбоцитопения
- аритмия
- гипотензия, гипертензия, геморрагия
- запор, боли в животе, желудочно-кишечное кровотечение
- артралгия
- реакции на месте введения инфузии, несердечные боли в груди
- высокий билирубин в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение АСТ и АЛТ

*Нечасто ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- сердечная недостаточность
- эзофагит

*Редко ( $\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$ )*

- эпизоды кровотечения, сопровождавшиеся тромбоцитопенией

*Очень редко ( $<1/10.000$ )*

- необратимая алопеция

73% кожных реакций разрешаются в течение 21 дня

*Доцетаксел л в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в качестве монотерапии*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, рвота, диарея
- алопеция, кожные реакции
- астения
- задержка жидкости, боли

*Часто ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- фебрильная нейтропения
- повышенная чувствительность (нетяжёлая)
- периферическая моторная нейропатия
- аритмия (нетяжёлая)
- гипотензия
- запор
- нарушения со стороны ногтей
- миалгия
- повышение билирубина в крови

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с доксорубицином*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции
- нейтропения в т.ч. фебрильная, анемия, тромбоцитопения
- периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, диарея, рвота, запор
- алопеция, нарушения со стороны ногтей, кожные реакции (нетяжёлые)
- астения, задержка жидкости, боль

*Часто*( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- повышенная чувствительность
- анорексия
- периферическая моторная нейропатия
- сердечная недостаточность, аритмия (нетяжёлая)
- миалгия
- реакции на месте введения
- повышение билирубина и щелочной фосфатазы в крови

*Нечасто* ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )

- гипотензия
- повышение АСТ и АЛТ

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином*

*Очень часто*( $\geq 1/10$ )

- инфекции
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- повышенная чувствительность
- анорексия
- периферическая сенсорная и моторная нейропатия
- тошнота, рвота, диарея, стоматит
- алопеция, нарушения со стороны ногтей, кожные реакции
- миалгия
- астения, задержка жидкости, лихорадка

*Часто*( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- фебрильная нейтропения
- аритмия
- гипотензия
- запор
- реакции на месте введения, боль
- повышение билирубина в крови, повышение АЛТ

*Нечасто* ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )

- сердечная недостаточность
- повышение АСТ и щелочной фосфатазы в крови

*Доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с трастузумабом*

*Очень часто*( $\geq 1/10$ )

- гематологическая токсичность: нейтропения, фебрильная нейтропения (в т.ч. нейтропения, протекающая с лихорадкой на фоне антибиотиков) или нейтропенический сепсис
- анорексия
- бессонница
- парестезия, головная боль, дисгевзия, гипостезия
- усиление слёзоотделения, конъюнктивит
- лимфоотек
- эпистаксис, фаринголарингеальная боль, назофарингит, одышка, кашель, ринорея

- тошнота, рвота, диарея, запор, стоматит, диспепсия, боли в животе
- алопеция, эритема, сыпь, нарушения со стороны ногтей
- миалгия, артралгия, боли в конечностях, костях и спине
- астения, периферический отёк, пирексия, усталость, воспаление слизистых оболочек, боль, гриппоподобное состояние, боли в грудной клетке, озноб

- увеличение массы тела

*Часто* ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- сердечная недостаточность

- летаргия

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с капецитабином*

*Очень часто* ( $\geq 1/10$ )

- нейтропения, анемия

- анорексия, снижение аппетита

- дисгевзия, парестезия

- усиление слёзоотделения

- фаринголарингеальная боль

- тошнота, рвота, стоматит, диарея, запор, боли в животе, диспепсия

- синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, алопеция, нарушения со стороны ногтей

- миалгия, артралгия

- астения, пирексия, усталость/слабость, периферические отёки

*Часто* ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- кандидоз ротовой полости

- тромбоцитопения

- дегидратация

- головокружение, головная боль, периферическая нейропатия

- одышка, кашель, эпистаксис

- боли в верхнем отделе живота, сухость во рту

- дерматит, эритематозная сыпь, обесцвечивание ногтей, онихолизис

- боли в конечностях и спине

- летаргия, боль

- снижение массы тела, повышение билирубина в крови

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с преднизоном или преднизолоном*

*Очень часто* ( $\geq 1/10$ )

- инфекции

- нейтропения, анемия

- анорексия

- периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия

- тошнота, рвота, стоматит/фарингит, диарея

- алопеция, нарушения со стороны ногтей (нетяжёлое)

- усталость, задержка жидкости

*Часто* ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- тромбоцитопения, фебрильная нейтропения

- повышенная чувствительность
- периферическая моторная нейропатия
- усиление слёзоотделения
- снижение функциональной способности левого желудочка
- эпистаксис, одышка, кашель
- экфолиативная сыпь
- артралгия, миалгия

*Адьювантная терапия 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов с раком молочной железы с поражением и без поражения лимфоузлов, суммарные данные  
Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции, нейтропеническая инфекция
- анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная, тромбоцитопения
- анорексия
- дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия
- конъюнктивит
- приливы жара
- тошнота, рвота, стоматит, диарея, запор
- алоpecia, кожные нарушения, нарушения со стороны ногтей
- миалгия, артралгия
- аменорея
- астения, пирексия, периферические отёки

*Часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )*

- повышенная чувствительность
- периферическая моторная нейропатия
- усиленное слёзоотделение
- аритмия
- гипотензия, флебит
- кашель
- боли в животе
- увеличение массы тела, снижение массы тела

*Нечасто ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ )*

- синкопе, нейротоксичность, сонливость
- лимфоотек

*Редко ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ )*

- застойная сердечная недостаточность
- острая лейкемия (миелодиспластический синдром)

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом при аденокарциноме желудка*

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции, в т.ч. нейтропенические
- анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная, тромбоцитопения
- повышенная чувствительность
- анорексия

- периферическая сенсорная нейропатия
- диарея, тошнота, стоматит, рвота
- алопеция
- летаргия, лихорадка, задержка жидкости (тяжелая/жизнеугрожающая 1%)

*Часто ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- головокружение, периферическая моторная нейропатия
- усиление слёзоотделения
- снижение слуха
- аритмия
- запор, желудочно-кишечные боли, эзофагит/дисфагия/одинофагия
- зуд с сыпью, нарушения со стороны ногтей, шелушение кожи

*Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом при раке головы и шеи*

Начальная химиотерапия с последующей радиотерапией

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции, в т.ч. нейтропенические
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, диарея, рвота
- алопеция
- летаргия, гипертермия, задержка жидкости, отёки

*Часто ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- раковые боли
- фебрильная нейтропения
- повышенная чувствительность (нетяжёлая)
- головокружение
- усиление слёзоотделения, конъюнктивит
- снижение слуха
- ишемия миокарда
- венозные изменения
- запор, эзофагит/дисфагия/одинофагия, боли в животе, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение
- зудящая сыпь, сухость кожи, шелушение кожи
- миалгия
- увеличение массы тела

*Нечасто ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- аритмия

Начальная химиотерапия с последующей химиорадиотерапией

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- инфекции
- нейтропения, в т.ч. фебрильная, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, периферическая сенсорная нейропатия

- снижение слуха
- тошнота, стоматит, рвота, диарея, эзофагит/дисфагия/одинофагия, запор
- алоpecia, зудящая сыпь
- летаргия, пирексия, задержка жидкости, отёки
- снижение массы тела

*Часто* ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )

- нейтропеническая инфекция
- раковые боли
- головокружение, периферическая моторная нейропатия
- усиление слёзоотделения
- аритмия
- диспепсия, желудочно-кишечные боли, желудочно-кишечное кровотечение
- сухость и шелушение кожи
- миалгия

*Нечасто* ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )

- повышенная чувствительность
- конъюнктивит
- ишемия миокарда
- венозные изменения
- увеличение массы тела

*Опыт в постмаркетинговом периоде*

- подавление функции костного мозга и другие нежелательные гематологические реакции. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВК), часто в связи с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.
- острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром в связи с доцетакселем при применении в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией
- анафилактический шок, иногда со смертельным исходом
- персистирующая алоpecia
- почечная недостаточность; примерно в 20% данных случаев не было факторов риска развития острой почечной недостаточности, таких как сопутствующие нефротоксические лекарственные препараты и желудочно-кишечные нарушения

*Редко*

- конвульсии или временная потеря сознания в связи с применением доцетаксела. Иногда эти реакции развивались во время инфузии лекарственного препарата
- ототоксичность, снижение слуха и/или потеря слуха
- венозная тромбоземболия
- инфаркт миокарда

- синдром острого респираторного дистресса, интерстициальной пневмонии и фиброза лёгких; радиационный пневмонит у пациентов, одновременно получавших лучевую терапию
- обезвоживание в результате гастроинтестинальных изменений, перфорации, ишемического колита, колита и нейтропенического энтероколита, заворот кишок и кишечная непроходимость
- ретроспективная реакция на облучение, задержка жидкости без эпизодов острой олигурии или гипотензии, обезвоживание и отёк лёгких

*Очень редко*

- временное нарушение зрения (вспышки света, световые пятна, скотома), типично возникавшие во время инфузии лекарственного препарата и вместе с реакциями повышенной чувствительности. Они носили обратимый характер по прекращении инфузии. Были зарегистрированы случаи усиленного слёзоотделения, в том числе и с конъюнктивитом в результате обструкции слёзного канала, приводящего к избыточному слёзообразованию.
- гепатит, иногда со смертельным исходом, прежде всего у пациентов с предварительно существовавшим заболеванием печени.
- кожная красная волчанка и буллёзные высыпания, такие как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. В некоторых случаях в развитии этих эффектов могли играть роль другие, сопутствующие факторы. В связи с применением доцетаксела были зарегистрированы склеродермоподобные изменения, которым обычно предшествовал периферический лимфоотек.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность в действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата
- исходный уровень нейтрофилов  $< 1.500$  клеток/мм<sup>3</sup>
- тяжёлое нарушение функции печени в связи с отсутствием данных
- следует учитывать противопоказания других лекарственных препаратов, в случае назначения комбинации с ними
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и лактация

### **Лекарственные взаимодействия**

Испытания *in vitro* показали, что метаболизм Доцетаксела может изменяться под воздействием одновременно принимаемых соединений, индуцирующих, ингибирующих цитохром Р450-3А или метаболизирующихся посредством цитохрома Р450-3А (и таким образом способных конкурентивным путём подавлять этот фермент), таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. Вследствие этого следует проявлять осмотрительность при одновременном

лечении этими препаратами, так как между ними возможны существенные взаимодействия.

Доцетаксел очень хорошо связывается с белками (> 95%). Несмотря на отсутствие официальных исследований взаимодействия доцетаксела с одновременно назначаемыми лекарственными средствами *in vivo*, взаимодействия *in vitro* с препаратами, образующими прочную связь с белками, (такими как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол и вальпроат натрия), не влияли на связь Доцетаксела с белками. Кроме того, дексаметазон не влияет на связь доцетаксела с белками. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина.

Фармакокинетика Доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их одновременном назначении. Ограниченные данные единственного неконтролируемого исследования указывают на взаимодействие между Доцетакселом и карбоплатином. При комбинированном назначении с Доцетакселом клиренс карбоплатина был на 50% выше, чем ранее зарегистрированный клиренс при монотерапии карбоплатином.

Фармакокинетику Доцетаксела в присутствии преднизона изучали на пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Доцетаксел метаболизируется посредством СУР3А4; преднизон, как известно, индуцирует СУР3А4. Статистически значимых эффектов преднизона на фармакокинетику Доцетаксела не наблюдали.

Доцетаксел следует вводить с осторожностью пациентам, одновременно получающим сильные ингибиторы СУР3А4 (т.е. ингибиторы протеаз, подобные ритонавиру, азольные противогрибковые средства, подобные кетоконазолу или итраконазолу). Исследование лекарственных взаимодействий, проведенное с участием пациентов, получавших кетоконазол и доцетаксел, показало, что кетоконазол существенно, на половину снизил клиренс доцетаксела, видимо, потому что в метаболизме доцетаксела участвует СУР3А4 в качестве основного (единственного) пути метаболизма. Возможно снижение толерантности доцетаксела даже при низких дозах.

### **Особые указания**

В случае рака молочной железы и немелкоклеточного рака лёгкого премедикация, заключающаяся в применении перорального кортикостероидного гормона, например, дексаметазона по 16 мг в день (т.е. по 8 мг дважды в день) в течение 3 дней, начиная за 1 день до применения доцетаксела (если нет противопоказаний), может снизить частоту развития и степень задержки жидкости в организме, а также выраженность реакций повышенной чувствительности. В случае рака простаты премедикация состоит из приема перорального дексаметазона в дозе по 8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до инфузии доцетаксела.

## *Гематология*

Нейтропения является самой частой нежелательной реакцией доцетаксела. Число нейтрофилов достигает самого низкого уровня, в среднем, на 7 день, но этот срок может быть короче при повторных циклах лечения. Частый контроль полной картины крови следует проводить всем пациентам, получающим доцетаксел. Лечение Доцетакселом следует возобновлять, когда число нейтрофилов восстановится до уровня  $\geq 1.500$  клеток/мм<sup>3</sup>.

В случае тяжёлой нейтропии ( $< 500$  клеток/мм<sup>3</sup> в течение 7 и более дней) во время курса терапии Доцетаксел, в последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу, либо применить соответствующее симптоматическое лечение.

У пациентов, леченных комбинацией Доцетаксела с цисплатином и 5-фторурацилом (ДЦФ), фебрильная нейтропения и нейтропенические инфекции развивались реже, если пациенты с профилактической целью получали Г-КСФ. Пациентам, получающим ДЦФ, следует проводить профилактику Г-КСФ для снижения риска развития осложнённой нейтропии (фебрильная нейтропения, затяжная нейтропения или нейтропеническая инфекция). Следует проводить строгий мониторинг пациентов, находящихся на лечении ДЦФ.

У пациентов, лечившихся доцетакселом в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (ДДЦ), фебрильная нейтропения и нейтропенические инфекции встречались реже, когда пациентам проводили первичную профилактику с помощью Г-КСФ. Вопрос о необходимости первичной профилактики с помощью Г-КСФ следует рассмотреть в случае пациентов, которые получают адъювантную терапию ДДЦ по поводу рака молочной железы, чтобы снизить риск осложнённой нейтропии (фебрильная нейтропения, пролонгированная нейтропения или нейтропеническая инфекция). Следует вести тщательное наблюдение за пациентами, получающими ДДЦ.

### *Реакции повышенной чувствительности*

Пациенты подлежат строгому наблюдению для выявления реакций повышенной чувствительности, особенно, во время первой и второй инфузий. Реакции повышенной чувствительности могут возникнуть в первые минуты инфузии доцетаксела, поэтому все средства, необходимые для лечения гипотензии и бронхоспазма, должны быть наготове. В случае развития реакций повышенной чувствительности слабо выраженные симптомы, такие как гиперемия или локализованные кожные реакции, не требуют отмены лечения, тогда как тяжёлые реакции, например, тяжёлая гипотензия, бронхоспазм или генерализованная сыпь (эритема) требуют немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующего лечения. Нельзя вновь подвергать лечению Доцетакселом пациентов, у которых имела место тяжёлая реакция повышенной чувствительности.

### *Кожные реакции*

Наблюдалась кожная эритема с отёком и последующей десквамацией, локализованная на конечностях (ладони рук и подошвы стоп). При появлении тяжёлых симптомов, такие как сыпь с последующей десквамацией, необходимо отменить доцетаксел.

#### *Задержка жидкости*

Следует вести строгое наблюдение за пациентами с тяжёлой формой задержки жидкости, например, с плевральным экссудатом, перикардальным экссудатом и асцитом.

#### *Респираторные нарушения*

Были зарегистрированы - острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальный пневмонит, интерстициальная болезнь легких, фиброз легких и дыхательная недостаточность, и могут привести к летальному исходу.

В случае развития новых или ухудшения легочных симптомов, пациенты должны пройти тщательную проверку, срочное обследование, и лечиться соответствующим образом. Прерывание терапии доцетакселом рекомендуется до определения диагноза. Своевременное использование мер поддерживающего ухода, может помочь улучшить состояние. Преимущество возобновления лечения доцетакселом должно быть тщательно проанализировано.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациенты, получающие 100 мг/м<sup>2</sup> дозы доцетаксела в качестве монотерапии и имевшие уровни трансаминаз в крови [АЛТ и/или АСТ], более чем в 1,5 раза превосходившие верхний предел нормы (ВПН), в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы, более чем в 2,5 раза превосходящим ВПН, выше риск развития тяжёлых нежелательных реакций таких, как смерть в результате токсичности, включая сепсис и гастроинтестинальные кровотечения, которые могут быть летальными, фебрильную нейтропению, инфекции, тромбоцитопению, стоматит и астению. Таким образом, рекомендуемая доза доцетаксела для пациентов с повышенными показателями функции печени (ПФП) составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. ПФП следует измерять на исходном этапе и перед каждым очередным циклом.

При уровне билирубина в крови выше нормы и/или при АЛС и АСТ в 3,5 раза выше ВПН наряду с уровнем щелочной фосфатазы в 6 раз выше ВПН коррективная доза не рекомендуется - доцетаксел применять нельзя, если нет строгих показаний.

Комбинация с цисплатином и 5-фторурацилом для лечения аденокарциномы желудка: из ведущего клинического исследования были исключены пациенты с АЛТ и/или АСТ в 1,5 раза выше ВПН и с сопутствующим повышением щелочной фосфатазы в 2,5 раза выше ВПН и уровнем билирубина выше нормы. Для таких пациентов коррекция дозы не рекомендована – при отсутствии строгих показаний доцетаксела не

назначают. Данных о пациентах со сниженной функцией печени, леченных комбинацией Доцетаксела по другим показаниям, нет.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Данных о лечении Доцетакселом пациентов с тяжёлым нарушением функции почек нет.

#### *Нервная система*

При развитии тяжёлой периферической нейротоксичности необходимо снизить дозу.

#### *Сердечная токсичность*

Сердечная недостаточность наблюдалась у пациентов, получавших Доцетаксел в комбинации с трастузумабом, в особенности, после химиотерапии, содержащей антрациклин (доксорубицин или эпирубицин). Недостаточность может носить среднюю или тяжёлую степени тяжести и приводить к летальному исходу.

При планировании лечения Доцетакселом в комбинации с трастузумабом следует оценить исходное состояние сердечной деятельности. В последующем, во время лечения необходимо контролировать функцию сердца (например, каждые 3 месяца), с целью выявления пациентов с возможным развитием дисфункции сердца. Подробности см. в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.

#### *Расстройства глаз*

Сообщается о возникновении отеков кистозной макулы (ОКМ) у пациентов, получавших доцетаксел. Пациенты с ослабленным зрением должны пройти быстрое и полное офтальмологическое обследование. В случае подтверждения диагноза ОКМ, лечение доцетакселом должно быть прекращено и инициировано надлежащее лечение.

#### *Прочее*

И мужчины, и женщины должны применять контрацепцию во время лечения, а для мужчин она необходима ещё, по крайней мере, в течение 6 месяцев после прекращения терапии.

#### ***Дополнительные предостережения в случае адъювантной терапии рака молочной железы***

##### *Осложнённая нейтропения*

В случае осложнённой нейтропении (затяжная нейтропения, фебрильная нейтропения или инфекция) может потребоваться применение Г-КСФ и снижение дозы доцетаксела.

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

Такие симптомы, как ранние боли в животе и чувствительность при надавливании, высокая температура, диарея с нейтропенией или без неё, могут быть ранними проявлениями тяжёлой желудочно-кишечной токсичности, они подлежат обследованию и незамедлительному лечению.

##### *Застойная сердечная недостаточность*

Во время лечения и в последующий после него период следует вести наблюдение с целью выявления симптомов застойной сердечной недостаточности.

#### *Лейкемия*

Вследствие риска развития замедленной миелодисплазии или миелоидной лейкемии у пациентов, получавших Доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (ДЦ), требуется вести наблюдение за гематологическими показателями.

#### *Пациенты с наличием 4 и более поражённых лимфоузлов*

В ходе промежуточного анализа соотношение пользы/ риска схемы ДЦ у пациентов с 4 и более поражёнными лимфоузлами не было точно установлено.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении Доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет ограничены.

При применении ДЦФ следует обеспечить строгое наблюдение за пациентами пожилого возраста.

#### *Спирт этиловый*

Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл содержат 50 об.% этанола, т.е. до 395,0 мг (0,5 мл) на флакон и до 1580,0 мг (2 мл) на флакон. Препарат вреден для лиц, страдающих алкоголизмом. Этот факт следует принимать во внимание в случае беременных или женщин, кормящих грудью, детей и групп высокого риска, таких как пациенты с заболеванием печени или эпилепсией.

Следует рассматривать возможное воздействие алкоголя, содержащегося в препарате, на центральную нервную систему.

Количество алкоголя в этом лекарственном препарате может влиять на действие других лекарственных препаратов.

#### *Женщины детородного возраста/контрацепция*

Женщинам детородного возраста, получающим Доцетаксел, следует советовать избегать беременности, а в случае беременности незамедлительно поставить в известность лечащего врача.

Во время лечения следует использовать эффективный способ контрацепции.

Мужчинам, находящимся на лечении Доцетакселом, рекомендуется воздержаться от зачатия ребёнка во время лечения и в последующие 6 месяцев и обратиться за советом по консервации спермы до лечения.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследований влияния на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами не проводилось.

Количество алкоголя в этом лекарственном препарате может снизить способность пациентов управлять автомобилем или рабочими машинами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* Сообщений о передозировке было немного. При передозировке возможно усиление побочных реакций. Вероятное первичное осложнение передозировки заключается в подавлении костного мозга, периферической нейротоксичности и мукозите.

*Лечение:* антидота при передозировке Доцетакселом нет. В случае передозировки пациента наблюдают в специализированном отделении и проводят тщательный мониторинг жизненно важных функций организма. После констатации передозировки следует, как можно раньше назначить Г-КСФ. Другие симптоматические мероприятия применяются при необходимости.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 1 мл (для фасовки 20 мг/мл) или 4 мл (для фасовки 80 мг/4 мл) концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съёмной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

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

Разбавленный раствор должен быть использован сразу после приготовления, раствор для инфузии должен быть использован в течение 4-х часов (включая часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Наименование и страна организации-производителя**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

### **Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

### **Наименование и страна организации-упаковщика**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей**  
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

**Наименование, адрес и контактные данные организации, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**  
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)