

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Доцетаксел-Келун-Казфарм

**Регистрационный номер:** ЛП-004293

**Торговое название:** Доцетаксел-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное наименование препарата:** доцетаксел

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

#### **Состав:**

1 флакон концентрата 20 мг/ 1 мл содержит:

*действующее вещество* – доцетаксел безводный 20 мг,

*вспомогательные вещества* – лимонная кислота безводная 5 мг, этанол безводный – 395 мг,

полисорбат 80 – 540 мг.

1 флакон концентрата 80 мг/ 4 мл содержит:

*действующее вещество* – доцетаксел безводный 80 мг,

*вспомогательные вещества* – лимонная кислота безводная – 20 мг, этанол безводный –

1580 мг, полисорбат 80 – 2160 мг.

#### **Описание**

Прозрачная, от бесцветной до бледно-желтого цвета жидкость.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство - алкалоид

**Код АТХ:** L01CD02

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Доцетаксел является противоопухолевым препаратом растительного происхождения из группы таксоидов. Способствуя объединению тубулина в стабильные микротрубочки, препятствует их разъединению, что приводит к выраженному снижению количества свободного тубулина, и тем самым нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках (нарушает процесс деления опухолевых клеток). Присоединение доцетаксела к микротрубочкам не изменяет количества протофиламентов.

Доцетаксел цитотоксичен в отношении различных линий опухолевых клеток, а в тестах на клоногенность – в отношении свежеективированных клеток опухоли. Достигает высоких внутриклеточных концентраций и длительное время сохраняется в клетках. Кроме того,

было установлено, что доцетаксел проявляет активность в отношении отдельных, хотя и не всех, линий клеток, в избыточной степени продуцирующих Р-гликопротеин (Р-gp), регулируемый геном лекарственной полирезистентности. In vivo доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолей человека.

### **Фармакокинетика у взрослых**

Кинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения в фазах  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  равных 4 мин., 36 мин. и 11,1 ч., соответственно. После введения дозы 100 мг/м<sup>2</sup> в одночасовой инфузии достигается средняя максимальная концентрация доцетаксела в плазме ( $C_{max}$ ) равная 3,7 мкг/мл, с соответствующей площадью под кривой (AUC) равной 4,6 мкг•ч/мл. Средние показатели 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 %. Более 95 % доцетаксела вступает в связь с белками плазмы.

После окисления трет-бутиловой эфирной группы изоферментами цитохрома P450 доцетаксел 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 через желудочно-кишечный тракт в виде одного основного неактивного метаболита и 3-х второстепенных неактивных метаболитов, а также в виде очень малых количеств неизмененного лекарственного вещества.

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от пола и возраста пациента.

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)  $\geq 1,5$  верхней границы нормы, при уровне щелочной фосфатазы в  $\geq 2,5$  верхней границы нормы), общий клиренс снижается в среднем на 27%.

Клиренс доцетаксела при слабой и умеренной задержке жидкости не менялся. Данных о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

При комбинированном назначении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубинола (метаболит доксорубицина). Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосамида не изменялись при их одновременном назначении.

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

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

Комбинированное назначение доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила не изменяет их фармакокинетические показатели.

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

### ***Фармакокинетика у детей***

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

### **Показания к применению**

#### ***Рак молочной железы (РМЖ)***

##### *Адьювантная терапия*

Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм 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 и более факторов риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет).

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

##### *Неoadьювантная терапия*

Операбельный и местно-распространенный РМЖ (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм)

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ.

- Местно-распространенный или метастатический РМЖ (Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином, терапия 1-й линии).
- Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом, терапия 1-й линии).

- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии).

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

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

- Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии предназначен для лечения больных с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого после неэффективной предшествующей химиотерапии (Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии);

- Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином предназначен для лечения больных с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого у больных, которым ранее не проводилась химиотерапия по поводу этого состояния (терапия 1-й линии). Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для терапии, основанной на цисплатине.

#### ***Рак яичников***

- Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии в качестве терапии 2-й линии предназначен для лечения метастатического рака яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии.

#### ***Рак предстательной железы***

- Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с преднизолоном или перднизолоном предназначен для лечения больных с метастатическим гормонорезистентным (андроген-независимым) раком предстательной железы.

#### ***Рак желудка***

Метастатический рак желудка, включая рак пищеводно-желудочного перехода препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и фторурацилом в качестве терапии 1-й линии.

#### ***Рак головы и шеи***

- Неоперабельный местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве индукционной терапии.

#### **Противопоказания к применению**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Исходный уровень нейтрофилов < 1500 клеток/мм<sup>3</sup>.
- Тяжелое нарушение функции печени в связи с отсутствием данных.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.
- Следует учитывать противопоказания других лекарственных препаратов в случае назначения в комбинации с ними.

### **С осторожностью**

При одновременном применении с сильными ингибиторами изофенмента СУР3А4 (например, кетоконазолом, интраконазолом, кларитромицином, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты СУР3А, или метаболизирующихся с помощью изоферментов СУР3А, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Применение препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм 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.

#### *Лактация*

Доцетаксел-Келун-Казфарм является липофильным веществом, но неизвестно, выделяется ли он с грудным молоком. Следовательно, из-за возможного развития нежелательных реакций у грудных детей, кормление грудью следует прекратить на весь период лечения препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм.

### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм должно проводиться исключительно под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

При раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке желудка, раке головы и шеи для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм (кроме пациентов с раком предстательной железы), в случае отсутствия

противопоказаний проводится премедикация. Премедикация заключается в назначении перорального кортикостероидного препарата, такого как дексаметазон в дозе 16 мг в сутки (по 8 мг 2 раза в сутки) в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм. 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм.

В профилактических целях рекомендуется вводить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) для сведения к минимуму риска развития гематологической токсичности.

Доцетаксел-Келун-Казфарм вводят в одночасовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

### ***Рак молочной железы (РМЖ)***

#### *Адьювантная терапия*

Для адьювантной терапии операбельного РМЖ с пораженными регионарными лимфоузлами и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. Препарат вводится через 1 час после 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина и 500 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамида каждые 3 недели (схема ТАС) в течение 6 циклов (см. также «Корректировка дозы во время лечения»).

#### *Адьювантная терапия операбельного РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в сочетании с анти-HER2 терапией*

По схеме АС-ТН:

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, 4 цикла.

- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой: цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС): день 1 трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза), день 2 доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup>, день 8 и 15 – трастузумаб 2 мг/кг. Циклы 6-8: день 1 доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> и трастузумаб 2 мг/кг, день 8 и 15 – трастузумаб 2 мг/кг. Через 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

#### *Неoadьювантная терапия*

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

- 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*

Для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы в качестве терапии первой линии  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел-Келун-Казфарм вводят в комбинации с доксорубицином ( $50 \text{ мг/м}^2$ ); в качестве терапии второй линии рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии -  $100 \text{ мг/м}^2$ .

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

В комбинации с капецитабином рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели, а капецитабин по  $1250 \text{ мг/м}^2$  дважды в день (в течение 30 минут после приема пищи) в течение 2 недель с последующим недельным перерывом. Расчет дозы капецитабина с учетом площади поверхности тела смотри в инструкции по медицинскому применению капецитабина.

#### *Немелкоклеточный рак легкого*

Рекомендуемый режим дозирования для больных, ранее не получавших химиотерапию и находящихся на лечении по поводу немелкоклеточного рака легкого, заключается в  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел-Келун-Казфарм, непосредственно после чего следует  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина в течение 30-60 минут. В качестве монотерапии для лечения пациентов после неэффективной предшествующей химиотерапии на основе платины рекомендуемая доза равна  $75 \text{ мг/м}^2$ .

#### *Метастатический рак яичников*

Для терапии 2-ой линии рака яичников рекомендуется  $100 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел-Келун-Казфарм 1 раз в 3 недели в монотерапии.

#### *Рак предстательной железы*

Рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначается перорально по  $5 \text{ мг}$  2 раза в сутки длительно.

#### *Рак желудка*

Рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина в течение 1-3 часов (обе инфузии только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию  $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  5-фторурацила в течение 5 суток. Лечение повторяют каждые 3 недели. Необходимо проводить премедикацию антиэметическими (противорвотными) средствами и соответствующую гидратацию (дополнительное введение жидкости) в связи с введением цисплатина. В профилактических целях следует применять Г-КСФ для снижения риска развития гематологической токсичности (см. также «Корректировка дозы во время лечения»).

### ***Рак головы и шеи***

Пациентам следует проводить премедикацию антиэметическими (противорвотными) препаратами, также им должна проводиться соответствующая гидратация до и после введения цисплатина. В профилактических целях можно использовать Г-КСФ для уменьшения риска гематологической токсичности. Следует также проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения с препаратом доцетаксел, профилактически получали антибиотики.

#### Начальная химиотерапия с последующей лучевой терапией:

Для начальной терапии при неоперабельном местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи (ПКРГШ) рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой внутривенной инфузии, после которой в течение 1 часа вводят  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). Затем непрерывной инфузией 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 химиолучевой терапией:

Для начальной терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи (технически нерезектабельном, с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  в одночасовой внутривенной инфузии, вслед за которой в течение 0,5 – 3-х часов вводят  $100 \text{ мг/м}^2$  цисплатина (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). Затем в непрерывной инфузии вводят 5-фторурацил в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  с первого по четвертый дни. Эту схему повторяют каждые 3 недели в течение 3 циклов. После химиотерапии должна быть проведена химиолучевая терапия.

Для коррекции доз цисплатина и 5-фторурацила см. соответствующие инструкции по медицинскому применению препаратов.

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

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 Доцетаксел-Келун-Казфарм. Рекомендуется использовать перчатки.

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

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

Доцетаксел-Келун-Казфарм, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/1мл и 80 мг/4мл), состоящий из одного флакона не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25°C) в течение 5 минут перед его использованием для приготовления инфузионного раствора.

Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора в соответствии с требуемой дозой в условиях асептики извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца и вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащие 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то следует использовать емкости для инфузий большего объема, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания. Инфузионный раствор Доцетаксел-Келун-Казфарм должен быть использован в течение 4 часов, его следует вводить при соблюдении правил асептики в 1-часовой инфузии, в условиях комнатной температуры (ниже 25°C) и нормального освещения. Подобно всем другим препаратам для парентерального применения, концентрат для приготовления раствора для инфузий Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/1мл, 80 мг/4 мл и инфузионный раствор необходимо осматривать перед введением: при наличии осадка их

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

### ***Коррекция дозы во время лечения***

#### *Общие принципы*

Доцетаксел-Келун-Казфарм должен вводиться при количестве нейтрофилов  $\geq 1500$  клеток/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов  $< 500$  клеток/мкл длительностью больше 1 недели, с тяжелыми или кумулятивными (усиливающимися при повторном введении) кожными реакциями или с тяжелой периферической невропатией во время лечения препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм, его доза должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$  и/или с  $75 \text{ мг/м}^2$  до  $60 \text{ мг/м}^2$ . Если вышеперечисленные реакции сохраняются при дозе  $60 \text{ мг/м}^2$ , лечение следует прекратить.

#### *Адьювантная терапия рака молочной железы*

Пациенткам с раком молочной железы, получающим адьювантную терапию Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (ТАС) с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Для пациенток, которые перенесли фебрильную нейтропению и/или нейтропеническую инфекцию, дозу Доцетаксел-Келун-Казфарм следует снизить до  $60 \text{ мг/м}^2$  во всех последующих циклах.

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

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в химиотерапевтической схеме АС-Т*

При операбельном и местно-распространенном раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии по схеме АС-Т необходимо с профилактической целью вводить Г-КСФ на всех циклах, а доза препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ .

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с анти-HER2 терапией*

При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адьювантной терапии необходимо с профилактической целью вводить Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза доцетаксела должна быть снижена со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ . В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести, дозу доцетаксела следует снизить со  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $75 \text{ мг/м}^2$ .

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с капецитабином*

Изменение дозы капецитабина при его комбинации с доцетакселом см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.

При первых признаках токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется на момент начала следующего цикла лечения препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с

капецитабином, лечение следует отложить до тех пор, пока токсичность не снизится до 0-1 степени, затем лечение Доцетаксел-Келун-Казфарм 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм возобновляют, применяя дозу 55 мг/м<sup>2</sup>.

При любых последующих проявлениях токсичности или при токсичности 4 степени, введение Доцетаксел-Келун-Казфарм следует прекратить.

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином или карбоплатином*

Для больных с начальной дозой Доцетаксел-Келун-Казфарм равной 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином или карбоплатином, и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл, а также для пациентов, перенесших фебрильную нейтропению или инфекцию на фоне неoadьювантной терапии, в последующих циклах следует снизить дозу препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм до 65 мг/м<sup>2</sup>. Корректировку дозы цисплатина или карбоплатина см. в соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом*

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

#### *Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом*

Пациенты, получающие препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для уменьшения риска осложнений нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если, несмотря на применение Г-КСФ, имеет место эпизод фебрильной нейтропении, затяжной нейтропении или связанной с нейтропенией инфекции, дозу Доцетаксел-Келун-Казфарм следует снизить с 75 мг/м<sup>2</sup> до 60 мг/м<sup>2</sup>. Если последуют эпизоды осложненной нейтропении, дозу препарата нужно снизить с 60 мг/м<sup>2</sup> до 45 мг/м<sup>2</sup>. В случае тромбоцитопении 4 степени дозу Доцетаксел-Келун-Казфарм следует снизить с 75 мг/м<sup>2</sup> до 60 мг/м<sup>2</sup>. Продолжить лечение последующими циклами препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм следует только после того, как число нейтрофилов восстановится до уровня > 1500 клеток/мкл, а число тромбоцитов восстановится до уровня > 100000 клеток/мкл. Лечение следует прекратить, если симптомы токсичности сохраняются.

Изменение рекомендуемых доз в случае токсичности у больных, получающих Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом (5-ФУ):

<b>Токсичность</b>	<b>Коррекция 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.

Больным со ПКРГШ и осложненной 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 группы больных***

#### *Дети*

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей изучена недостаточно. Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Пока не установлена безопасность и эффективность Доцетаксел-Келун-Казфарм при назофарингеальной карциноме у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Доцетаксел не применялся в педиатрической практике по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, карцинома желудка и рак головы и шеи, за исключением малодифференцированной назофарингеальной карциномы (тип I и II).

#### *Люди пожилого возраста*

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

В случае комбинации с капецитабином для больных в возрасте 60 лет и старше рекомендуются снижение начальной дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

#### *Больные с печеночной недостаточностью*

На основании фармакокинетических данных, полученных при монотерапии Доцетаксел-Келун-Казфарм с 100 мг/м<sup>2</sup> для больных с увеличением активности трансаминазы (АЛТ и/или АСТ) более, чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) и щелочной фосфатазы более, чем в 2,5 раза выше ВГН рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м<sup>2</sup>. При уровне билирубина в сыворотке выше ВГН и/или при уровнях АЛТ и АСТ, превышающих ВГН более, чем в 3,5 раза, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз выше ВГН, 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 больных с уровнем АЛТ и/или АСТ, превышающим ВГН в 1,5 раза и более, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы выше ВГН в 2,5 раза и уровнем билирубина выше ВГН снижение дозы не рекомендовано. Доцетаксел-Келун-Казфарм не следует применять, если нет строгих показаний.

Данных о лечении больных с нарушением функции печени, лечившихся комбинацией доцетаксела по другим показаниям отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

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

### **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  $<0,01\%$ ; неизвестна частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).

### ***Монотерапия препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм***

#### *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, считающиеся 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм и бывают легко или умеренно выраженными («прилвы» 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 онихолизом (потерей ногтей со стороны свободного края ногтя).

Алопеция.

*Часто*

Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.

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 превышающие 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).

*Нечасто*

Тяжелое нарушение вкусовых ощущений.

При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 0 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 и увеличении массы тела. 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 сухой кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вен.

Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/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 Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с другими препаратами***

#### *Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином*

При применении препарата доцетаксел в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом доцетаксел 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)*

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом доцетаксел 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. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый мелоидный 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, аменорея, астения, которые сохранялись до конца периода наблюдения.

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

#### *Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации капецитабином*

При применении препарата доцетаксел 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 веса.

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 Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом*

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом (по сравнению с монотерапией доцетакселом) чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушения вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия, токсические явления 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3-4 степени тяжести, астения, слабость, алопеция, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и миалгия. Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, боль в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций.

*Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в схеме АС-ТН (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением доцетаксела и трастузумаба, см. раздел «Способ применения и дозы»)*

Применение этих схем по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм сопровождалось увеличением частоты возникновения многих побочных эффектов: чаще наблюдались алопеция, анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 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 увеличение фебрильной нейтропении. Реже встречались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно зарегистрированы бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.

*Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином или карбоплатином*

При применении этой схемы химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости; включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромоторная нейропатии; алоpecia; астения и миалгия. Дополнительно наблюдалась: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль.

*Комбинация препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм с преднизолоном или преднизоном*

При применении препарата доцетаксел 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 реакций; 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм с цисплатином и фторурацилом*

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм 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; но реже наблюдались инфекции;

аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алоpecia; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения сердечного ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; конъюнктивит; снижение массы тела.

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

#### ***Данные, полученные в пострегистрационном периоде***

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

*Очень редко*

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

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*Редко*

Анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

*Нарушения со стороны нервной системы*

*Редко*

Судороги или преходящие потери сознания, иногда развившиеся 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. 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*

Ототоксическое действие препарата, нарушения слуха и/или потеря слуха, включая случаи, ассоциирующиеся с другими ототоксическими препаратами.

#### *Нарушения со стороны сердца и сосудов*

*Редко*

Случаи венозных тромбоэмболических осложнений и инфаркта миокарда.

#### *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 реакции со стороны желудочно-кишечного тракта; перфорация желудка или кишечника; колит, включая ишемический; нейтропенический энтероколит; случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

*Редко*

Случаи гепатита, иногда со смертельным 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-Джонсона, 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.

#### *Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*Редко*

Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких.

#### *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 развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией.

### **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.

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома СYP3A, или метаболизирующихся (конкурентных ингибиторов) посредством изофермента цитохрома СYP3A, 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 с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 чистота развития побочных эффектов препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм может увеличиваться вследствие снижения его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов, совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента СYP3A4 кетоконазола приводило к значительному уменьшению (на 49 %) клиренса доцетаксела. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента СYP3A4 (таких как кетоконазол, интраконазол, 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм.

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, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови. 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 тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у пациентов, получающих терапию препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и /или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью введение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата

Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии рака молочной железы для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием больных, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.

#### *Реакции гиперчувствительности*

С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм, 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. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко фатальные анафилактические реакции. Появление реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  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 Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет  $75 \text{ мг/м}^2$ . Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ ( $>3,5 \text{ ВГН}$ ) в сочетании с повышением активности щелочной

фосфатазы > 6 ВГН, доцетаксел применять не рекомендуется. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм 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 - ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

#### *Лейкемия*

При применении комбинации препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками.

#### *Сердечная недостаточность*

У пациентов, получавших препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом, она должна пройти исходное кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию Доцетаксел-Келун-Казфарм + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных

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 пациенток старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей была на >10% выше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на >10% выше, чем у пациентов более молодого возраста.

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

#### *Необходимость контрацепции*

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм 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 Доцетаксел-Келун-Казфарм.

#### *Содержание этанола*

В препарате Доцетаксел-Келун-Казфарм содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (то есть до 0,385 г (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл, до 1,58 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл и до 3,16 г (4 мл) безводного этанола во флаконе 160 мг/8 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

#### *Неадъювантная химиотерапия рака молочной железы*

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неадьювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адьювантной химиотерапии после достижения полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адьювантной химиотерапии не обосновано для больных достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неoadьювантной химиотерапии. Если ответ является минимальным после нескольких циклов неoadьювантной химиотерапии, или болезнь прогрессирует в любой момент, необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством, в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. Послеоперационная адьювантная терапия для этих пациентов состоит из завершения запланированной химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства, с последующей гормональной терапией у женщин с положительным статусом эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов. У больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

#### *Кожные реакции*

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней, ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром).

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**

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 доцетакселом управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

#### **Форма выпуска**

*Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл.*

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

По 1 (для дозировки 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл) вместе с инструкцией по применению на русском языке вкладывают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

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

**Срок годности**

2 года.

Раствор для инфузий должен быть использован в течение 4 часов (включая часовую инфузию) при комнатной температуре не выше 25 °С.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту

**Производитель**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек.

**Владелец регистрационного удостоверения**

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

**Юридический адрес и адрес для принятия претензий**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru