

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Таутакс, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доцетаксел

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг доцетаксела

Каждый флакон 1 мл содержит 20 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 4 мл содержит 80 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 5,5 мл содержит 110 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 6 мл содержит 120 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 6,25 мл содержит 125 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 7,5 мл содержит 150 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак молочной железы (РМЖ):

Адъювантная и неоадъювантная терапия:

Адъювантная терапия

- *Операбельный РМЖ* (препарат Таутакс в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):
 - Операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов
 - Операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет)
- *Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таутакс в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН))

Неoadъювантная терапия

- *Операбельный и местно-распространенный РМЖ* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таутакс)
- *Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ*
 - - Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ (препарат Таутакс в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии)
 - Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таутакс в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии)
 - Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таутакс в монотерапии)
 - Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таутакс в комбинации с капецитабином)

Немелкоклеточный рак легкого:

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Таутакс в монотерапии)
- Нерезекtableный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с цисплатином; в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии)

Рак яичников:

- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (доцетаксел в монотерапии, терапия 2-ой линии)

Рак предстательной железы:

- Метастатический, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизоном или преднизолоном)
- Метастатический, гормоно-чувствительный рак предстательной железы (в комбинации с антиандрогенной терапией (ААТ) с преднизоном или преднизолоном или без преднизона или преднизолона)

Рак желудка (аденокарцинома):

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

Рак головы и шеи:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адьювантной терапии пациентов с операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ через 1 час после введения доксорубицина ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$) и циклофосфамида ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$) каждые 3 недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

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

Химиотерапия по схеме AC TH

- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ с последующим введением циклофосфамида (С) $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5-8): препарат Таутакс (Т) $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:
 - цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):
День 1: трастузумаб $4 \text{ мг}/\text{кг}$ (нагрузочная доза),
День 2: препарат Таутакс $100 \text{ мг}/\text{м}^2$,
День 8 и 15: трастузумаб $2 \text{ мг}/\text{кг}$;
 - циклы 6-8:
День 1: препарат Таутакс $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ и трастузумаб $2 \text{ мг}/\text{кг}$,
День 8 и 15: трастузумаб $2 \text{ мг}/\text{кг}$;
- через 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб $6 \text{ мг}/\text{кг}$ каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неоадьювантная терапия

Для проведения неоадьювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таутакс:

- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ с последующим введением циклофосфамида (С) $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели, 4 цикла.
- Т (циклы 5-8): препарат Таутакс (Т) $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии

препарат Таутакс $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ вводится в комбинации с доксорубицином $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в качестве терапии 2 линии рекомендуемая доза препарата Таутакс в монотерапии составляет $100 \text{ мг}/\text{м}^2$. Для комбинации препарат Таутакс плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия препарата Таутакс проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы препарата Таутакс вводятся непосредственно после окончания внутривенной инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе введения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба. При комбинации с капецитабином рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели, а капецитабина - $1250 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь 2 раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однодневным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: препарат Таутакс $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ сразу после него введение цисплатина $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 $\text{мг}/\text{мл}/\text{мин}$) в течение 30-60 мин. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуемая монотерапия препаратом Таутакс в дозе $75 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Метастатический рак яичников

Для терапии 2-ой линии рака яичников рекомендованная доза препарата Таутакс $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в течение 6 курсов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 10 мг внутрь ежедневно.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1-3 часов (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м²/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующее дополнительное введение жидкости (гидратацию) при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись препараты, содержащие доцетаксел, получали антибиотики с профилактической целью.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе

750 мг/м²/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таутакс 75 мг/м² в виде одн часовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-х часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м² (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м²/сутки с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Таутакс должен вводиться при количестве нейтрофилов ≥1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов <500/мкл, длительностью более 1 недели, или развитии выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии препаратом Таутакс, доза препарата для следующих введений должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м² и/или с 75 мг/м² до 60 мг/м². Если подобные реакции сохраняются и при применении препарата Таутакс в дозе 60 мг/м², лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таутакс, для лечения РМЖ

Адъювантная терапия РМЖ

Пациенткам с РМЖ, получающим адъювантную терапию препаратом Таутакс в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС) с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, во всех последующих циклах необходимо уменьшить дозу

препарата Таутакс до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы препарата Таутакс до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Препарат Таутакс в химиотерапевтической схеме АС Т

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

Препарат Таутакс в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном РМЖ с опухоловой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адьювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ во всех последующих циклах, а доза препарата Таутакс в схеме АС ТН должна быть снижена со $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $75 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации, и при необходимости применять Г-КСФ. В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести, в зависимости от схемы химиотерапии, дозу препарата Таутакс в схеме АС ТН следует снизить со $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $75 \text{ мг}/\text{м}^2$. Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба.

Препарат Таутакс в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таутакс см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Таутакс в комбинации с капецитабином при первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100 % первоначальной дозы. У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, затем лечение препаратом Таутакс возобновляется в дозе $55 \text{ мг}/\text{м}^2$.

При любом последующем проявлении токсичности или появлении любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таутакс должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таутакс при немелкоклеточном раке легкого

Препарат Таутакс в комбинации с цисплатином или карбоплатином

Для пациентов, которые первоначально получали препарат Таутакс в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином или карбоплатином, и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле лечения снижалось до 25000/мкл (комбинация с цисплатином), или до 75000/мкл (комбинация с карбоплатином), или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза препарата Таутакс в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м².

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по медицинскому применению цисплатина.

Комбинация препарата Таутакс с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Таутакс в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями, должны получать противорвотные препараты и достаточное дополнительное введение жидкости (гидратацию).

Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Таутакс следует уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таутакс с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Таутакс рекомендуется уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². Последующие циклы препарата Таутакс возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл; при упорном сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

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

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

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. их инструкции по медицинскому применению.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН, или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендуемая доза препарата Таутакс составляет 75 мг/м². У пациентов с повышенной концентрацией билирубина (>1 ВГН) и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы (>6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы, и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

Комбинация препарата Таутакс с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышенной активностью АЛТ и/или АСТ (>1,5

ВГН) в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы ($>2,5$ ВГН) и в сочетании с повышенной концентрацией билирубина (>1 ВГН); у таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы, и не следует без строгих показаний применять препарат Таутакс.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таутакс в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени. При применении препарата Таутакс у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

С учетом анализа фармакокинетических данных какие-либо специальные рекомендации по применению препарата Таутакс у пожилых пациентов отсутствуют.

При комбинации с капецитабином у пациентов 60 лет и старше рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Таутакс у детей не изучена, имеется ограниченный опыт применения у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Таутакс при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес до 18 лет. Препарат Таутакс не применялся у детей по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка, рак головы и шеи, за исключением малодифференцированного рака носоглотки (типа I и II).

Способ применения

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

Для предупреждения реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Таутакс (кроме пациентов с раком

предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже) в случае отсутствия противопоказаний до его введения проводится премедикация глюкокортикоидом, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг два раза в сутки), в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения препарата Таутакс.

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

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

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Таутакс вводится путем одночасовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доцетакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мкл
- Выраженные нарушения функции печени
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел 4.5.).
- При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты CYP3A, или метаболизирующихся с помощью изоферментов CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин (см. раздел 4.5.).

Нейтропения

Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таутакс. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таутакс рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таутакс возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥1500/мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таутакс в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении схемы TCF необходимо с профилактической целью введение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложнений нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих химиотерапевтическую схему TCF.

Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таутакс в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адьювантной химиотерапии РМЖ по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих

химиотерапевтическую схему ТАС.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется соблюдение осторожности у пациентов с нейтропенией, особенно при риске развития желудочно-кишечных осложнений. Развитие энтероколита возможно на протяжении всего лечения. Энтероколит может привести к смерти даже в первый день своего развития. Пациенты должны тщательно мониторироваться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел 4.8.).

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата Таутакс, 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/эрите́ма и очень редко летальные анафилактические реакции. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таутакс и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таутакс. У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.

Кожные реакции

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел 4.8.). При применении доцетаксела сообщалось о возникновении тяжелых реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез. Пациенты должны быть информированы о симптомах и признаках этих серьезных кожных реакций и находиться под наблюдением врача.

В случае развития серьезных кожных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии доцетакселом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м², и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых НР, 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 Таутакс составляет 75 мг/м².

Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таутакс. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы >6 ВГН, не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.

Задержка жидкости

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков - ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

Вторичные злокачественные новообразования

При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных злокачественных новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-

содержащей терапии.

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Если пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые 3 месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба. У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел 4.8.). Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, срочно должны пройти полное офтальмологическое обследование.

В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел 4.8.)

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих химиотерапию доцетаксел + капецитабин, в сравнении с пациентами моложе 60 лет, чаще наблюдались связанные с лечением НР 3 и 4 степени тяжести, связанные с лечением серьезные НР и ранняя отмена лечения вследствие развития НР.

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

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, изменения ногтей, развитие анемии, инфекций, анорексии,

снижения массы тела встречались на $\geq 10\%$ чаще чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоно-чувствительного рака предстательной железы (STAMPEDE) 296 пациентов (из 545) были в возрасте 65 лет и старше, а 48 пациентов были в возрасте 75 лет или старше. Сообщения о НР с повышенной частотой (по меньшей мере на 10 %) среди пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами отсутствуют. В небольшой подгруппе пациентов в возрасте 75 лет и старше наблюдалась тенденция к более частым нежелательным реакциям по сравнению с более молодыми пациентами. Сообщается о повышенной частоте возникновения (по меньшей мере на 10 %) нейтропении, анемии, диареи, одышки и инфекции верхних дыхательных путей у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Оценка причинно-следственной связи данных нежелательных реакций с лечением не проводилась. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было.

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

Необходимость контрацепции (см. раздел 4.6.)

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

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 Таутакс.

Неоадъювантная химиотерапия рака молочной железы

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неоадъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижения полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для пациентов, достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неоадъювантной химиотерапии.

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

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли при применении доцетаксела. Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (т.е. с нарушением функции почек, гиперурикемией, объемной опухолью) должны находиться под тщательным контролем для соответствующего контроля этого синдрома. До начала лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию и провести лечение, направленное на снижение повышенного уровня мочевой кислоты.

Содержание этанола

В препарате Таутакс содержится этанол. Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией). Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вещества индуцирующие или ингибирующие изоферменты цитохрома CYP3A или метаболизирующие с помощью изоферментов CYP3A

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация доцетаксела может измениться при одновременном применении веществ индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующих изоферментом CYP3A4, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия (см. раздел 4.4.).

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

Преднизон

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

Лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

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

Доксорубицин и циклофосфамид

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

Карбоплатин

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан в период беременности. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Таутакс необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических

исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую fertильность (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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Наиболее частыми реакциями, связанными с применением доцетаксела были: инфекции, нейтропения, аллергические реакции, в том числе «приливы крови» к коже, сыть, зуд, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, обратимые кожные реакции.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были: тяжелые инфекции со снижением количества нейтрофилов, тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом, тяжелые аллергические реакции, бронхоспазм, тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции, желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые кожные реакции.

Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$

и 1/10); нечасто($\geq 1/1000$ и $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

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

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	- 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, Анемия (гемоглобин <11 г/дл);	Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови <500/мкл; Тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и с летальным исходом, Тромбоцитопения (<100000/мкл), Кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией <50000/мкл, Тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл);	Тяжелая тромбоцитопения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала внутривенной	Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	инфузии доцетаксела и бывают легко или умеренно выраженнымми («приливы» крови к кожным покровам, сыпь в сочетании с зудом и без него, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб);	давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эрitemой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушение со стороны кожных покровов подкожных тканей</i>	<p>Обратимые кожные реакции, обычно или слабо, или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на кистях и стопах (включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром), а также руках, лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникают в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела.</p> <p>Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоение ногтевой пластины от ногтевого ложа), Аlopекия</p>	<p>Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом</p>	<p>Тяжелая алопекия</p>	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<p>Тошнота, Рвота, Диарея, Анорексия, Стоматит</p>	<p>Тяжелая тошнота; Тяжелая рвота; Тяжелая диарея; Запор; Тяжелый стоматит; Эзофагит; Боли в животе, включая</p>	<p>Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, Тяжелые запоры, Тяжелый эзофагит</p>	

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		сильные желудочно-кишечные кровотечения		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Легко или умеренно выраженная периферическая сенсорная нейропатия: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений	Тяжелая периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия (3-4 степени тяжести), в некоторых случаях (2%) требующие прекращения лечения	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)	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Нарушения сердечного ритма	Сердечная недостаточность	
<i>Нарушения со</i>		Повышение или		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>стороны сосудов</i>		понижение артериального давления		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Одышка	Тяжелая одышка		
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Миалгия	Артрапгия		
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	<p>Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца или дыхательных путей.</p> <p>Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто – о развитии плеврального и перикардиального выпота, асцита.</p> <p>Периферические отеки обычно начинались с нижних</p>	<p>Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, экстравазации или отека вены.</p> <p>Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м², медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине</p>	<p>Тяжелый генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца и дыхательных путей</p>	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	<p>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</p>	<p>задержки жидкости составляла более 1000 мг/м², а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м² а без проведения премедикации - 489,7 мг/м²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии</p>		

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

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

При применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалась большая частота нейтропении, включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению; анемии; инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи, включая тяжелую диарею; запора; стоматита, включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; алопеции; наблюдалась 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; периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы; повышения концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема TAC)

При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: инфекции; нейтропенические инфекции; анемия; нейтропения (в том числе фебрильная нейтропения); тромбоцитопения; реакции гиперчувствительности; анорексия; нарушение вкусовых ощущений; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; обморок; сонливость; конъюнктивит; повышенное слезотечение; аритмия; «приливы» крови; артериальная гипотензия; флебит; лимфатический отек; периферический отек; кашель; тошнота; стоматит; рвота; диарея; запор; боль в животе; алопеция; поражение ногтей; поражение кожи; миалгия; артрит; аменорея; астения; лихорадка при отсутствии инфекции; увеличение/снижение массы тела.

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

Дополнительно наблюдались: колит; энтерит; перфорация толстой кишки без летальных

исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения) ; острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром; аритмии всех степеней тяжести; артериальная гипотензия всех степеней тяжести; застойная сердечная недостаточность.

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

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: стоматит; диарея; тошнота; рвота; запор; боль в животе; боль в верхней части живота; диспепсия; сухость в полости рта; ладонно-подошвенный синдром; алопеция; поражение ногтей; изменение цвета ногтей; онихолиз; дерматит; эритематозная сыпь; астения; лихорадка; повышенная утомляемость; слабость; боль в конечностях; летаргия; болевой синдром; нарушение вкусовых ощущений; парастезия; головокружение; головная боль; периферическая нейропатия; анорексия; снижение аппетита; обезвоживание; снижение массы тела; повышенное слезотечение; миалгия; артralгия; боль в спине; отеки нижних конечностей; боль в горле; одышка; кашель; носовое кровотечение; кандидоз ротовой полости; нейтропения; анемия; тромбоцитопения; гипербилирубинемия.

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

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: астения; повышенная утомляемость; воспаление слизистой оболочки; лихорадка; болевой синдром; летаргия; боль в грудной клетке; гриппоподобное состояние; озноб; алопеция; поражение ногтей; сыпь; эритема; периферический отек; увеличение массы тела; лимфатический отек; тошнота; диарея; рвота; запор; стоматит; боль в животе; диспепсия; парестезия; головная боль; нарушение вкусовых

ощущений; гипестезия; фебрильная нейтропения или нейтропенический сепсис; назофарингит; миалгия; артрапалгия; боль в конечностях; боль в спине; боль в костях; кашель; одышка; боль в области глотки и горлани; носовое кровотечение; ринорея; слезотечение; конъюнктивит; анорексия; бессонница; токсическое поражение ногтей.

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

Чаще отмечались нежелательные реакции 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности (особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адьювантовой терапии), однако реже наблюдалась нейтропения 3–4 степени тяжести.

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

Применение этой схемы по сравнению с монотерапией доцетакселом сопровождалось увеличением частоты возникновения многих НР: чаще наблюдались алопеция; анемия, включая анемию 3–4 степени тяжести; тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; стоматит/фарингит; изменение вкусовых ощущений; рвота; диарея; запор; анорексия; боли (в том числе спастические) в животе; повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; гипербилирубинемия; миалгия; изменение ногтей; артрапалгия; инфекции с нейтропенией 3–4 степеней тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения частоты фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3–4 степени тяжести; задержка жидкости; периферическая сенсорная и моторная нейропатия; сыпь и десквамация; аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница; повышение концентрации креатинина в крови; повышенная утомляемость; нерегулярные менструации; «приливы» крови к кожным покровам; слезотечение; диспепсия/изжога; головная боль; одышка; увеличение массы тела; снижение массы тела; лихорадка (без нейтропении); боль в костях; болевой синдром; конъюнктивит; головокружение; предобморочное состояние; ладонно-подошвенный синдром; носовое кровотечение; сухость кожи; кашель; ринит; озноб; реакция в месте введения препарата; сухость во рту; тахикардия (в том числе синусовая); артериальная гипотензия; лейкоцитопения; инфекции с неизвестным абсолютным числом нейтрофилов; инфекции без нейтропении.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; рвота; диарея 3–4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3–4 степени тяжести; запор; 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; периферическая сенсорная и, в меньшей степени, моторная нейропатия; алопеция; астения и миалгия.

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

Доцетаксел в комбинации с преднизолоном или преднизоном

При применении доцетаксела с преднизолоном или преднизоном для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по сравнению с монотерапией доцетакселом значительно уменьшалась частота возникновения НР: анемии, в том числе 3–4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3–4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; периферической сенсорной и моторной нейропатии; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингита; рвоты; анорексии; миалгии; артритов; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

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

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном и антиандрогенной терапией для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести); анемия; реакции гиперчувствительности (в том

числе ≥3 степени тяжести); диабет (в том числе ≥3 степени тяжести); анорексия; бессонница (в том числе ≥3 степени тяжести); сенсорная нейропатия (в том числе ≥3 степени тяжести); головная боль; головокружение; нарушение зрения; артериальная гипотензия; одышка (в том числе ≥3 степени тяжести); кашель; инфекции верхних дыхательных путей (в том числе ≥3 степени тяжести); фарингит; диарея (в том числе ≥3 степени тяжести); стоматит; запор; тошнота; диспепсия; боль в животе; метеоризм; рвота (в том числе ≥3 степени тяжести); алопеция (в том числе ≥3 степени тяжести); изменения ногтей (в том числе ≥3 степени тяжести); сыпь; миалгия; гриппоподобные симптомы; летаргия (в том числе ≥3 степени тяжести); астения; повышение температуры тела (в том числе ≥3 степени тяжести); кандидоз полости рта; задержка жидкости; гипокальциемия; гипофосфатемия (в том числе ≥3 степени тяжести); гипокалиемия.

Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще наблюдались нейтропения; анемия, в том числе 3–4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе 3–4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; миалгия; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела; запор; желудочно-кишечное кровотечение; боль (в том числе спастическая) в животе; нарушение вкуса, осязания и обоняния.

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

Данные, полученные при применении доцетаксела в пострегистрационном периоде

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Доброположественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением			Вторые первичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторых первичных новообразований
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических нежелательных реакциях. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				недостаточность ю
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, данные случаи очень редко приводили к летальному исходу		Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него	Случай обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного	

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			отека макулы.	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>		Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов.		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Венозные тромбоэмбolicеские осложнения и инфаркт миокарда		У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином фторурацилом или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь		Пневмония

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения - редкие случаи радиационного пневмонита.		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		Дегидратация как следствие развития реакций со стороны желудочно- кишечного тракта, включая энтероколит, перфорацию желудка или кишечника, редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции		Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих</i>			Гепатит, иногда с летальным	

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>путей</i>			исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Случай кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез). Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферическ	Сообщалось о случаях стойкой алопеции

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			ий лимфостаз. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		Дегидратация, отек легких		После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакций в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующих

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>				ся с одновременным применением нефротоксических препаратов Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей. Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли, иногда с летальным исходом

Системно-органный класс	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>				Сообщалось о случаях развития миозита при применении доцетаксела

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеется незначительное количество сообщений о передозировке.

Основными проявлениями передозировки являлись подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Лечение

В настоящее время антидот к доцетакселу не известен. В случае передозировки пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать

функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости - симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:— противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

Код ATX: L01CD02

Механизм действия

Доцетаксел - противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Стабилизирует тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел оказался активным в отношении некоторых клеток, производящих в избыточном количестве Р-гликопротеин (p-gP), который кодируется геном множественной устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Фармакодинамические эффекты

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α, β или γ фаз равными 4 мин, 36 мин и 11,1 ч, соответственно.

Абсорбция

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

Распределение

Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

Биотрансформация

Доцетаксел более чем на 95 % связывается с белками плазмы крови. Доцетаксел подвергается окислению трет-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома Р450.

Элиминация

После окисления доцетаксела 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 ч выводится с калом тракт в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве – в неизменном виде.

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq 1,5$ верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы $\geq 2,5$ ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27 %.

При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведения о его клиренсе при выраженной задержке жидкости отсутствуют.

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и концентрацию доксорубициниола (метаболита доксорубицина) в плазме крови.

Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялись при их одновременном применении.

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

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии. Фармакокинетический профиль цисплатина, вводимого

вскоре после инфузии доцетаксела, не отличался от такового при введении одного цисплатина. Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат - 80

Лимонная кислота безводная (для регулирования рН)

Этанол (этанол абсолютированный, этанол безводный)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

2 года.

После приготовления инфузионного раствора в асептических условиях была продемонстрирована его физическая и химическая стабильность в течение 48 ч при хранении при температуре 2-8 °C в емкости не из ПВХ.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 8 °C.

Условия хранения препарата после разведения см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл, 2 мл, 4 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 6,25 мл, 7,5 мл и 8 мл во флаконы из стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками с внутренним

инертным фторполимерным покрытием, с обкаткой алюминиевыми или алюмо-пластиковыми колпачками.

По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 3 или 5 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 20, 35, 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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

Концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/мл), в форме выпуска в одном флаконе не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор. Каждый флакон предназначен для однократного применения и должен быть сразу же использован. Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °C) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора. Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора препарата Таутакс 20 мг/мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой калибра 21G и вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащие 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида (введение концентрата проводится путем однократного введения в емкость с инфузионным раствором всей необходимой дозы). Если требуемая доза препарата Таутакс превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузий, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

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

Концентрат и раствор препарата Таутакс для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка их вводить нельзя и следует утилизировать.

Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 6 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при хранении при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Информацию по хранению препарата после разведения см. раздел 6.3.

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таутакс

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Российская Федерация 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

адрес электронной почты: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

ООО «ВЕРОФАРМ»

Претензии потребителей направлять по адресу:

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2024 № 22766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)**

Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

E-mail: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Таутакс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org/>.