

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**ТАКСОТЕР®**

(TAXOTERE )

### **Склад:**

*діюча речовина:* доцетаксел;

1 мл концентрату містить доцетакселу тригідрату, у перерахуванні на доцетаксел безводний – 20 мг;

*допоміжні речовини:* полісорбат 80, етанол безводний.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Код АТС L01C D02.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### Рак молочної залози

Таксотер® у комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом показаний для ад'ювантної терапії пацієток з операбельним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів.

Таксотер® у комбінації з доксорубіцином показаний для лікування пацієток з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували цитотоксичну терапію з приводу цього захворювання.

Монотерапія препаратом Таксотер® показана для лікування пацієток з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, якщо цитотоксична терапія виявилася неефективною. При цьому попередня хімотерапія мала включати антрацикліни або алкілюючі препарати.

Таксотер® у комбінації з трастузумабом показаний для лікування пацієток з метастатичним раком молочної залози з гіперекспресією HER2, які раніше не отримували хімотерапію з приводу цього захворювання.

Таксотер® у комбінації з капецитабіном показаний для лікування пацієток з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози, якщо попередня цитотоксична хімотерапія виявилася неефективною. При цьому попередня хімотерапія мала включати антрацикліни.

##### Недрібноклітинний рак легень

Таксотер® показаний для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень, якщо попередня хімотерапія виявилася неефективною.

Таксотер® у комбінації з цисплатином показаний для лікування пацієнтів з неоперабельним місцевопрогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хімотерапію з приводу цього захворювання.

##### Рак простати

Таксотер® у комбінації з преднізоном чи преднізолоном показаний для лікування пацієнтів з метастатичним гормон-рефрактерним раком передміхурової залози.

### Аденокарцинома шлунка

Таксотер® у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для лікування пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка, в тому числі аденокарциномою гастроезофагеального з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастазів.

### Рак тканин голови та шиї

Таксотер® у комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом показаний для лікування пацієнтів з місцевопрогресуючою сквамозно-клітинною карциномою голови та шиї.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин. Вихідний рівень нейтрофілів  $<1500$  клітин/мм<sup>3</sup>. Вагітність або період годування груддю. Тяжкі порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Слід враховувати також протипоказання для застосування інших лікарських препаратів, які призначаються в комбінації з доцетакселом.

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосування доцетакселу повинно проводитися лише в умовах закладів, які спеціалізуються на проведенні цитотоксичної хіміотерапії, та під наглядом лікаря, що здобув спеціальну підготовку з питань протипухлинної хіміотерапії.

### Рекомендовані дози

При лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, раку шлунка та раку голови та шиї може застосовуватися (якщо не протипоказана) премедикація кортикостероїдами для перорального застосування, такими як дексаметазон 16 мг на добу (наприклад, 8 мг двічі на день) протягом 3 днів; перша доза вводиться за 1 день до першого введення доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності доцетакселу може профілактично застосовуватися гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

При лікуванні раку простати рекомендований режим премедикації пероральним дексаметазоном, враховуючи одночасне застосування преднізону чи преднізолону, має включати призначення 8 мг препарату за 12 годин, за 3 години та за 1 годину до початку першої інфузії доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

Доцетаксел вводиться інфузійно протягом однієї години кожні 3 тижні.

### Рак молочної залози

Для ад'ювантної терапії операбельного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться через 1 годину після застосування доксорубіцину (50 мг/м<sup>2</sup>) та циклофосфаміду (500 мг/м<sup>2</sup>) кожні 3 тижні, всього 6 циклів (див. також підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

Для лікування пацієток з місцевопрогресуючим або метастатичним раком молочної залози рекомендована доза доцетакселу для монотерапії становить 100 мг/м<sup>2</sup>. Як терапію першої лінії доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> застосовують у комбінації з доксорубіцином (50 мг/м<sup>2</sup>).

У комбінації з трастузумабом (що вводиться щотижня) доцетаксел застосовують у рекомендованій дозі 100 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні. В опорному клінічному дослідженні доцетакселу перша інфузія препарату проводилася наступного дня після введення першої дози трастузумабу. В подальшому дози доцетакселу призначалися негайно після завершення інфузій трастузумабу, якщо щойно введений трастузумаб добре переносився хворим. Особливості дозування та способу призначення трастузумабу викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

У комбінації з капецитабіном доцетаксел застосовується в рекомендованій дозі 75 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні; капецитабін при цьому вводиться у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> двічі на день (не пізніше ніж через 30 хв після їди) протягом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою. Особливості розрахунку дози капецитабіну відповідно до площі поверхні тіла викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу»

капецитабіну.

#### Недрібноклітинний рак легень

При лікуванні пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що раніше не отримували хіміотерапію, рекомендоване застосування доцетакселу в дозі 75 мг/м<sup>2</sup>, одразу після чого вводиться цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> протягом 30-60 хв. Для лікування пацієнтів, у яких раніше хіміотерапія препаратами на основі платини виявилася неуспішною, рекомендована монотерапія доцетакселом у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>.

#### Рак простати

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>. При цьому безперервним курсом призначається також преднізон або преднізолон 5 мг двічі на день перорально (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

#### Аденокарцинома шлунка

Рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого призначається цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> інфузійно протягом 1-3 годин (обидва препарати застосовуються лише в 1-й день циклу); негайно після закінчення введення цисплатину починається інфузія 5-фторурацилу (750 мг/м<sup>2</sup>/добу), що продовжується безперервно 5 діб. Цей цикл повторюється кожні 3 тижні. При цьому пацієнти повинні отримувати премедикацію антиеметичними препаратами та відповідну гідратацію (отримувати достатньо рідини) на тлі введення цисплатину. Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності хіміотерапії повинен профілактично застосовуватися Г-КСФ (див. також підрозділ «Корекція дози під час лікування»).

#### Рак голови та шиї

Пацієнти повинні отримувати премедикацію антиеметичними препаратами та відповідну гідратацію (до та після введення цисплатину). Для зменшення ризику гематологічних проявів токсичності хіміотерапії може профілактично застосовуватися Г-КСФ. Всі пацієнти, що брали участь у клінічних дослідженнях TAX 323 і TAX 324 в складі груп, у яких призначався доцетаксел, отримували антибіотики з метою профілактики.

Індукційна хіміотерапія, після якої призначається променева терапія (згідно з даними дослідження TAX 323).

Для індукційної хіміотерапії неоперабельної місцевопрогресуючої сквамозно-клітинної карциноми голови та шиї (СККГШ) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу призначається цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> інфузійно протягом 1-3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починається інфузія 5-фторурацилу (750 мг/м<sup>2</sup>/добу), що продовжується безперервно 5 діб. У такому режимі ці препарати призначаються кожні 3 тижні протягом 4 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати променеву терапію.

Індукційна хіміотерапія, після якої призначається хіміорадіотерапія (згідно з даними дослідження TAX 324).

Для індукційної хіміотерапії місцевопрогресуючої СККГШ (технічно нерезектабельною, з низькою імовірністю проведення хірургічного лікування або необхідністю застосування органозберігаючого підходу) рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, що вводиться інфузійно протягом 1 години, одразу після чого в 1-й день циклу призначається цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> інфузійно протягом 0,5-3 годин; негайно після закінчення введення цисплатину починається інфузія 5-фторурацилу (1000 мг/м<sup>2</sup>/добу), що продовжується безперервно 4 доби. В такому режимі ці препарати призначаються кожні 3 тижні протягом 5 циклів. Після хіміотерапії пацієнти повинні отримувати хіміорадіотерапію.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних «Загальних характеристиках лікарського засобу».

#### Корекція дози під час лікування

#### Загальні принципи

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Доцетаксел слід застосовувати за умови, що кількість нейтрофілів становить  $\geq 1500$  клітин/мм<sup>3</sup>. Якщо на тлі терапії доцетакселом або розвивається фебрильна нейтропенія, або кількість нейтрофілів становить  $< 500$  клітин/мм<sup>3</sup> протягом більше ніж одного тижня, або виникають гострі тяжкі чи поступово наростають кумулятивні реакції з боку шкіри, або значно виражена периферійна нейропатія, дозу доцетакселу слід зменшити з 100 до 75 мг/м<sup>2</sup> і/або з 75 до 60 мг/м<sup>2</sup>. Якщо подібні реакції спостерігаються і на тлі прийому дози 60 мг/м<sup>2</sup>, препарат слід відмінити.

#### Ад'ювантна терапія раку молочної залози

В опорному клінічному дослідженні доцетакселу пацієнтам, у яких на тлі ад'ювантної терапії раку молочної залози розвивалася ускладнена нейтропенія (в тому числі тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекційні захворювання), було рекомендовано застосовувати профілактично Г-КСФ (наприклад, з 4-ї по 11-у добу циклу) в усіх наступних циклах хімотерапії. Якщо ці реакції продовжували розвиватися, незважаючи на прийом Г-КСФ, практикувалося зменшення дози доцетакселу до 60 мг/м<sup>2</sup> та продовжувалася терапія Г-КСФ.

Але в клінічній практиці нейтропенія може розвинути раніше. У зв'язку з цим слід розглянути доцільність призначення Г-КСФ, враховуючи ризик появи нейтропенії у пацієнта та сучасні рекомендації. У пацієнтів, у яких розвинувся стоматит III або IV ступеня тяжкості, слід зменшити дозу доцетакселу до 60 мг/м<sup>2</sup>.

#### У комбінації з цисплатином

У пацієнтів, у яких під час попереднього курсу на тлі прийому доцетакселу в дозі 75 мг/м<sup>2</sup> в комбінації з цисплатином пік зниження рівня лейкоцитів був  $< 25\ 000$  клітин/мм<sup>3</sup>, у пацієнтів, у яких на тлі прийому доцетакселу розвинулася фебрильна нейтропенія, а також у пацієнтів, у яких виникли серйозні негематологічні прояви токсичності препарату, слід в наступних курсах зменшити дозу доцетакселу до 65 мг/м<sup>2</sup>. Особливості корекції дози цисплатину викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» цисплатину.

#### У комбінації з капецитабіном

Особливості корекції дози капецитабіну викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» капецитабін.

У пацієнтів, у яких вперше виникли прояви токсичності II ступеня, що зберігаються і на той час, коли має проводитися наступне введення доцетакселу/капецитабіну, лікування слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити із застосуванням 100% початкової дози препаратів.

У пацієнтів, у яких у будь-який час в ході циклу лікування вдруге виникли прояви токсичності II ступеня або вперше виникли прояви токсичності III ступеня, терапію слід перервати, поки прояви токсичності не знизяться до 0-I ступеня, а потім поновити, застосовуючи доцетаксел у дозі 55 мг/м<sup>2</sup>.

У випадку наступної появи токсичних явищ або якщо виникли прояви токсичності IV ступеня, лікування доцетакселом слід відмінити.

Особливості корекції дози трастузумабу викладені в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

#### У комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом

У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або інфекції на тлі нейтропенії, незважаючи на прийом Г-КСФ, дозу доцетакселу слід зменшити з 75 до 60 мг/м<sup>2</sup>. Якщо і в подальшому розвиваються епізоди ускладненої нейтропенії, доза препарату знижується з 60 до 45 мг/м<sup>2</sup>. У випадку, якщо у пацієнта розвивається епізод тромбоцитопенії 4 ступеня тяжкості, дозу доцетакселу слід зменшити із 75 до 60 мг/м<sup>2</sup>. Не можна повторювати курс терапії в наступних циклах, поки вміст нейтрофілів у крові не повернеться до рівня  $> 1500$  клітин/мм<sup>3</sup>, тромбоцитів – до рівня  $> 100\ 000$  клітин/мм<sup>3</sup>. Якщо прояви токсичності зберігаються і після цих заходів, необхідно відмінити терапію доцетакселом (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендовані заходи щодо корекції дози хіміопрепаратів у пацієнтів, що приймають комбінацію доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу:

<b>яви токсичності</b>	<b>Корекція доз</b>
ея III ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20%. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20%.
ея IV ступеня тяжкості	Перший епізод: знизити дози доцетакселу та 5-фторурацилу на 20%. Другий епізод: відмінити терапію.
латит або інші запальні ієси слизових юнок III ступеня юсті	Перший епізод: знизити дозу 5-фторурацилу на 20%. Другий епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Третій епізод: знизити дозу доцетакселу на 20%.
латит або інші запальні ієси слизових юнок IV ступеня юсті	Перший епізод: відмінити 5-фторурацил на всі наступні цикли лікування. Другий епізод: знизити дозу доцетакселу на 20%.

Особливості корекції доз цисплатину та 5-фторурацилу викладені у відповідних «Загальних характеристиках лікарського засобу».

В опорному клінічному дослідженні доцетакселу пацієнтам, у яких на тлі терапії СККГШ розвивалася ускладнена нейтропенія (в тому числі тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекційні захворювання), було рекомендовано застосовувати профілактично Г-КСФ (наприклад, з 6-ї по 15-у добу циклу) в усіх наступних циклах хіміотерапії.

#### Особливі групи пацієнтів

##### Пацієнти з порушенням функції печінки

Згідно з даними вивчення фармакокінетики доцетакселу в умовах монотерапії цим препаратом у дозі 100 мг/м<sup>2</sup>, для пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 разу порівняно з верхньою межею норми (ВМН), а також лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 разу порівняно з ВМН, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>. Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубіну (>ВМН) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 разу порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел взагалі не слід застосовувати, якщо немає крайньої необхідності.

В опорному клінічному дослідженні доцетакселу в комбінації з цисплатином і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одними з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 разу порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 разу порівняно з ВМН, білірубіну – більше ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, і препарат взагалі не слід застосовувати у цієї категорії хворих, якщо немає крайньої необхідності.

Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях у хворих із порушенням функції печінки немає.

##### Люди літнього віку

Згідно з даними популяційного фармакокінетичного аналізу особливих вказівок щодо застосування препарату у пацієнтів літнього віку немає.

При комбінованому застосуванні доцетакселу з капецитабіном у пацієнтів віком 60 років і старше рекомендовано зменшити початкову дозу капецитабіну до 75% (див. «Загальну характеристику лікарського засобу» капецитабіну).

#### **Побічні реакції.**

Ураження серця

Симптомна серцева недостатність була виявлена у 2,2% пацієнтів, що приймали комбінацію трастузумабу та доцетакселу, порівняно з 0% випадків цього побічного явища у пацієнтів, що знаходилися на монотерапії. У групі дослідження, в якій призначалася комбінація доцетакселу та трастузумабу, 64% пацієнтів у попередніх курсах лікування отримували антрацикліни як ад'ювантну терапію, в той час як у групі, в якій призначалася монотерапія доцетакселом, антрацикліни отримували 55% пацієнтів.

Таксотер<sup>®</sup> у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з капецітабіном



локалізовані реакції з боку шкіри, не потребує переривання терапії. Однак тяжкі реакції, такі як виражена артеріальна гіпотензія, бронхоспазм чи генералізовані висипання/еритема, потребують негайного припинення введення доцетакселу та проведення відповідної терапії. У пацієнтів, що перенесли тяжку реакцію гіперчутливості, повторне застосування доцетакселу не показано.

#### Реакції з боку шкіри

Спостерігалися випадки розвитку локалізованої еритеми шкіри кінцівок (на долонях та підшвах стоп), що супроводжувалася набряком та наступною десквамацією епітелію. Повідомлялося також про випадки тяжких симптомів, наприклад, поширених шкірних висипань з наступною десквамацією епітелію, які обумовлювали необхідність переривання лікування доцетакселом або повної відміни препарату.

#### Затримка рідини в організмі

Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких спостерігається значна затримка рідини в організмі, наприклад, у вигляді плеврального, перикардіального випоту і асциту.

#### Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнти, у яких на тлі монотерапії доцетакселом  $100 \text{ мг/м}^2$  визначаються підвищені рівні трансаміназ (АЛТ і/або АСТ) більше ніж у 1,5 разу порівняно з ВМН і лужної фосфатази більше ніж у 2,5 разу порівняно з ВМН, мають більш високий ризик розвитку тяжких побічних реакцій, таких як фатальні наслідки внаслідок токсичної дії препарату (в тому числі через сепсис або фатальні гастроінтестинальні кровотечі), фебрильна нейтропенія, інфекції, тромбоцитопенія, стоматит та астения. У зв'язку з цим рекомендована доза доцетакселу для пацієнтів з підвищеними рівнями «печінкових ферментів» становить  $75 \text{ мг/м}^2$ ; вміст «печінкових ферментів» необхідно визначати перед початком лікування та перед кожним новим циклом хіміотерапії.

Для пацієнтів, у яких спостерігається підвищення сироваткового рівня білірубину ( $> \text{ВМН}$ ) і/або АЛТ і АСТ більш ніж у 3,5 разу порівняно з ВМН, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази більше ніж у 6 разів порівняно з ВМН, зменшення дози не рекомендується, але доцетаксел, взагалі, не слід застосовувати, якщо немає крайньої необхідності.

В опорному клінічному дослідженні доцетакселу в комбінації з цисплатиною і 5-фторурацилом у хворих з аденокарциномою шлунка одними з критеріїв виключення пацієнтів були підвищені рівні АЛТ і/або АСТ більш ніж у 1,5 разу порівняно з ВМН, лужної фосфатази – більше ніж у 2,5 разу порівняно з ВМН, білірубину – більше ВМН; відповідно, для таких пацієнтів зменшення дози доцетакселу не може бути рекомендоване, і препарат взагалі не слід застосовувати у цієї категорії хворих, якщо немає крайньої необхідності. Даних про застосування доцетакселу у комбінованій терапії при інших показаннях у хворих із порушенням функції печінки немає.

#### Пацієнти з порушенням функції нирок

Даних про лікування доцетакселом пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок немає.

#### Нервова система

Виникнення серйозних периферичних нейротоксичних явищ вимагає зменшення дози препарату.

#### Кардіотоксична дія

У пацієнтів, які приймали доцетаксел у комбінації з трастузумабом, особливо якщо в попередньому курсі хіміотерапії застосовувалися антрацикліни (доксорубіцин чи епірубіцин), спостерігалися випадки розвитку серцевої недостатності. Така серцева недостатність могла бути помірною або тяжкою і асоціювалася з високим ризиком смерті. Якщо є необхідність застосовувати доцетаксел у комбінації з трастузумабом, слід до початку терапії оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Під час лікування цими препаратами необхідно регулярно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці), що допоможе виявити пацієнтів, у яких може розвинути кардіальна дисфункція. Більш детальна інформація міститься в «Загальній характеристиці лікарського засобу» трастузумабу.

#### Інші застереження

Під час лікування та протягом щонайменше трьох місяців після закінчення курсу терапії слід використовувати ефективні методи контрацепції.



Додаткові застереження щодо застосування доцетакселу для ад'ювантної терапії раку молочної залози  
Ускладнена нейтропенія

Для пацієнтів, у яких розвивається ускладнена нейтропенія (тривала нейтропенія, фебрильна нейтропенія або інфекції), слід розглянути доцільність застосування Г-КСФ та зменшення дози доцетакселу.

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Такі симптоми, як біль у животі, чутливість та болісність живота при пальпації, гарячка, діарея (на тлі нейтропенії чи без неї), можуть бути проявами серйозної гастроінтестинальної токсичності і вимагають негайного обстеження та лікування.

Застійна серцева недостатність

Слід моніторувати стан пацієнтів щодо симптомів застійної серцевої недостатності під час лікування і в ході подальшого спостереження.

Лейкоз

Ризик відстроченої маніфестації мієлодисплазії або розвитку гострого мієлолейкозу у пацієнтів, що лікувалися комбінацією доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду (ТАС), обумовлює необхідність контролю основних гематологічних показників у ході подальшого спостереження.

Пацієнти з метастазами в >4 лімфатичні вузли

У проміжному аналізі співвідношення користь/ризик для ТАС у пацієнтів, які мають метастази в  $\geq 4$  лімфатичні вузли, повністю не з'ясоване.

Пацієнти літнього віку

Дані про застосування доцетакселу в комбінації з доксорубіцином та циклофосфамідом у осіб старше 70 років відсутні.

При застосуванні комбінації ТАС слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами літнього віку.

Застереження щодо допоміжних речовин

Цей лікарський препарат містить етиловий спирт, кількість якого становить 50% від загального об'єму концентрату, тобто до 0,395 г (0,5 мл) на один флакон; за кількістю спирту це еквівалентно 10 мл пива або 4 мл вина.

Це обумовлює шкідливість препарату для тих пацієнтів, що страждають на алкоголізм, а також при лікуванні дітей та пацієнтів, що належать до груп високого ризику, наприклад, осіб із захворюваннями печінки або з епілепсією.

*Інструкції щодо застосування та поводження з препаратом*

*(Особливі запобіжні заходи при видаленні невикористаних лікарських засобів чи їх відходів)*

Таксотер® відноситься до антинеопластичних препаратів і, як і будь-який інший потенційно токсичний засіб, вимагає дотримання заходів безпеки при поводженні з ним та приготуванні розчинів із препаратом Таксотер®. При роботі з препаратом рекомендоване використання захисних рукавичок. Якщо концентрат Таксотер® або його розчин для інфузій потрапив на шкіру, потрібно негайно та ретельно змити його водою з милом. Якщо концентрат Таксотер® або його розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, потрібно негайно та ретельно змити його водою.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення

*Не застосовуйте інші препарати доцетакселу, що містять 2 флакони (концентрат та розчинник), із цим препаратом (Таксотер® 20 мг/1 мл концентрату для приготування розчину для інфузій, що містить лише 1 флакон).*

*Таксотер® 20 мг/1 мл концентрату для приготування розчину для інфузій не потребує попереднього розчинення і готовий для додавання до розчину для інфузій.*

Кожен флакон призначений для одного використання і має бути використаний негайно після

відкриття.

Якщо флакони зберігаються у холодильнику, безпосередньо перед застосуванням слід залишити необхідну кількість коробок препарату Таксотер<sup>®</sup>, концентрату для приготування розчину для інфузій, при кімнатній температурі (нижче 25 °С) на 5 хв.

Для того, щоб отримати необхідну для пацієнта дозу, може знадобитися декілька флаконів препарату Таксотер<sup>®</sup>, концентрату для приготування розчину для інфузій. Дотримуючись правил асептики, наберіть необхідну кількість Таксотер<sup>®</sup>, концентрату для приготування розчину для інфузій, використовуючи калібрований шприц.

У флаконі Таксотер<sup>®</sup> 20 мг/1 мл концентрація доцетакселу становить 20 мг/мл.

Необхідну кількість Таксотер<sup>®</sup>, концентрату для приготування розчину для інфузій, слід ввести в 250 мл пакет або флакон для інфузій, що містить 5% розчин глюкози або 0,9% розчин (9 мг/мл) натрію хлориду для ін'єкцій.

Якщо пацієнту потрібна доза доцетакселу, більша за 200 мг, слід використовувати більший об'єм розчину для інфузій, щоб не перевищувати концентрацію доцетакселу 0,74 мг/мл.

Струсніть пакет чи флакон із розчином для інфузій, щоб їхній вміст перемішався із введеним концентратом.

Приготований розчин для інфузій слід використати протягом 6 годин при температурі нижче +25 °С (у тому числі із врахуванням години самої інфузії).

Перед застосуванням розчин Таксотер<sup>®</sup> для інфузії, як і усі препарати, призначені для парентерального введення, слід уважно оглянути; розчини, що містять осад, використовувати не можна.

Невикористаний препарат або витратні матеріали підлягають знищенню у встановленому місцевими нормами порядку.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Дослідження по вивченню впливу доцетакселу на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводилися.

Спирт, що міститься в доцетакселі, може порушувати здатність пацієнтів керувати автотранспортом та працювати з механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм доцетакселу може змінюватися при одночасному застосуванні препаратів, які викликають індукцію цитохрому P450-3A, інгібують його чи метаболізуються під його дією (а, отже, можуть обумовлювати його конкурентне інгібування), таких як циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, еритроміцин та тролеандоміцин. У зв'язку з цим слід з обережністю вдаватися до одночасного прийому цих ліків, враховуючи ризик клінічно значущої взаємодії.

Доцетаксел значною мірою зв'язується з білками плазми крові (>95%). Хоча можливі взаємодії цього препарату при його одночасному прийомі з іншими ліками формально не досліджувалися *in vivo*, за даними досліджень *in vitro* препарати, які також мають високий рівень зв'язування з білками плазми (такі як еритроміцин, дифенгідрамін, пропранолол, пропафенон, фенітоїн, саліцилати, сульфаметоксазол та натрію вальпроат), не погіршували зв'язування доцетакселу з білками плазми. Крім того, не погіршує зв'язування доцетакселу з білками плазми і дексаметазон. Доцетаксел не впливає на зв'язування з білками плазми дигітоксину.

Фармакокінетика доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не змінювалася при одночасному призначенні цих препаратів. Існують обмежені дані, отримані по результатах одного неконтрольованого дослідження, що дозволяють припустити наявність взаємодії між доцетакселом та карбоплатином. При застосуванні комбінації цих препаратів кліренс карбоплатину майже на 50% перевищував рівні цього показника, що були визначені на тлі монотерапії карбоплатином в раніше проведених дослідженнях.

Фармакокінетика доцетакселу при одночасному застосуванні з преднізоном вивчалася у пацієнтів з метастатичним раком простати. Доцетаксел метаболізується під дією ферменту СYP3A4, а преднізон, як відомо, обумовлює індукцію СYP3A4. Статистично значущого впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу виявлено не було.

У пацієнтів, що приймають препарати, які потенційно інгібують СYP3A4 (зокрема, інгібітори протеаз, наприклад, ритонавір; антифунгальні азоли, наприклад, кетоконазол або ітраконазол), доцетаксел має призначатися з обережністю. Дослідження взаємодії препаратів у пацієнтів, які одночасно отримували кетоконазол і доцетаксел, показало, що кетоконазол обумовив зниження кліренсу доцетакселу вдвічі, можливо, через те, що СYP3A4 в метаболізмі доцетакселу відіграє ключову роль в головному (єдиному) метаболічному шляху. Це може призвести до погіршення переносимості доцетакселу, навіть у більш низьких дозах.

Спирт, що міститься в доцетакселі, може змінювати клінічні ефекти інших лікарських препаратів.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Доцетаксел є антинеопластичним препаратом, механізм дії якого базується на тому, що препарат сприяє накопиченню тубуліну у мікротрубочках клітин та перешкоджає їх розпаду, що веде до значного зниження рівня вільного тубуліну. Зв'язування доцетакселу з мікротрубочками не змінює кількість протофіламентів.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що доцетаксел порушує мікротубулярну мережу, яка відіграє важливу роль для реалізації вітальних функцій клітини як під час мітозу, так і в інтерфазі.

Клоногенний аналіз *in vitro* показав цитотоксичність доцетакселу щодо різних мишачих та людських ліній пухлинних клітин, а також до клітин щойно видалених пухлин людей. Доцетаксел досягає значних концентрацій у міжклітинній рідині і забезпечує високу тривалість життя клітин. Крім того, доцетаксел виявляє активність щодо деяких, (хоча і не до всіх), клітинних ліній, у яких має місце експресія р-глікопротеїну, що кодується геном медикаментозної полірезистентності. У дослідженнях *in vivo* виявилось, що дія доцетакселу не залежить від режиму застосування та проявляється в експериментах широким спектром видів протипухлинної активності щодо поширених пухлин – як експериментальних пухлин мишей, так і прищеплених людських пухлин.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетика доцетакселу досліджувалася в дослідженнях I фази у пацієнтів, хворих на рак, після призначення 20-115 мг/м<sup>2</sup> препарату. Фармакокінетичний профіль доцетакселу не залежить від дози і відповідає трикамерній фармакокінетичній моделі з періодами напіввиведення для α-, β- та γ-фаз 4 хв, 36 хв та 11,1 години відповідно. Така тривалість цього показника для останньої фази частково зумовлена відносно повільним відтоком з периферійної камери. Після застосування дози 100 мг/м<sup>2</sup>, що вводилася інфузійно протягом 1 години, середня пікова концентрація препарату у плазмі – 3,7 мкг/мл – була отримана з відповідною AUC 4,6 мкг/мл/год. Середні показники загального кліренсу та рівноважного об'єму розподілу препарату склали відповідно 21 л/м<sup>2</sup>/год та 113 л. Міжіндивідуальні відмінності загального кліренсу досягали приблизно 50%. Доцетаксел зв'язується з білками плазми більш ніж на 95%.

У трьох хворих на рак було проведено дослідження із застосуванням радіоізоотопу <sup>14</sup>C-доцетакселу. Після окисного метаболізму трет-бутилової ефірної групи під дією цитохрому P450 доцетаксел виводився як із сечею, так і з калом протягом 7 днів; екскреція із сечею складала 6%, із калом – 75% кількості введеного радіоізоотопу. Близько 80% ізоотопу, що містився у калі, виводилося

протягом перших 48 годин у вигляді одного основного неактивного метаболіту, трьох другорядних метаболітів та дуже малої кількості препарату у незміненому вигляді.

Популяційний аналіз фармакокінетики доцетакселу проводився за участю 577 пацієнтів. Фармакокінетичні показники, що оцінювалися за допомогою цієї моделі, були дуже подібні до тих, які були отримані під час досліджень I фази. На фармакокінетику препарату не впливали ані вік, ані стать пацієнтів. У невеликій кількості пацієнтів (n=23), у яких за даними біохімічного аналізу крові були легкі та помірні порушення функції печінки (рівні АЛТ, АСТ у  $\geq 1,5$  разу вище за ВМН, разом зі зростанням рівня лужної фосфатази  $\geq 2,5$  вище за ВМН), загальний кліренс препарату знижувався, в середньому, на 27%. Кліренс доцетакселу не змінювався у хворих із легкою або помірною затримкою рідини в організмі; даних про кліренс доцетакселу у хворих із тяжкою затримкою рідини в організмі немає.

При застосуванні у комбінації з іншими препаратами доцетаксел не впливав на кліренс доксорубіцину та рівень доксорубіцину (та його метаболітів) у плазмі крові. Фармакокінетика доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду не змінювалася при їх одночасному застосуванні.

Клінічне дослідження I фази, в якому оцінювався вплив капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та навпаки, не виявив ні впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу ( $C_{max}$  та AUC), ні впливу доцетакселу на фармакокінетику відповідного метаболіту капецитабіну – 5'-DFUR (5'-дезоксифторуридину).

Кліренс доцетакселу, що застосовувався у комбінації з цисплатином, був подібний до того, що спостерігався при монотерапії доцетакселом. Фармакокінетичний профіль цисплатину, введеного одразу після інфузії доцетакселу, є подібним до того, що спостерігався при монотерапії цисплатином.

Комбіноване застосування доцетакселу, цисплатину та 5-фторурацилу у 12 пацієнтів із солідними пухлинами не змінювало фармакокінетику жодного з цих лікарських препаратів.

Вплив преднізону на фармакокінетику доцетакселу після стандартної премедикації дексаметазоном вивчався у 42 пацієнтів. Не спостерігалось якого-небудь впливу преднізону на фармакокінетику доцетакселу.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** рідина від блідо-жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### Після відкриття флакону:

Кожен флакон призначений для одного використання і має бути використаний негайно після відкриття. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач.

#### Після додавання препарату в розчин для інфузії:

З мікробіологічної точки зору в такому вигляді лікарський препарат має бути використаний негайно. Якщо препарат не застосовується негайно, за тривалість та умови його зберігання відповідає користувач. Рекомендується застосувати такий препарат протягом 6 годин при температурі нижче +25 °C (у тому числі із врахуванням години самої інфузії).

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі від +2 °C до +25 °C.

Розчин для інфузій повинен бути застосований протягом наступних 6 годин при температурі нижче

Сторінка 13 з 13. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
+25 °С, включаючи 1 годину інфузії (див. розділ «Термін придатності»).

**Упаковка.**

№ 1: по 1 мл (20 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

№ 1: по 4 мл (80 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Aventis Pharma Dagenham, United Kingdom/Авентіс Фарма Дагенхем, Великобританія.

**Місцезнаходження.**

Рейнхем Роуд Саус, Дагенхем Ессекс RM10 7XS, Великобританія / Rainham Road South, Dagenham Essex RM10 7XS, United Kingdom.

**Власник торгової ліцензії.** Авентіс Фарма С.А., Франція/Aventis Pharma S.A., France.