Таксотер



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Доцетаксел

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного, маслянистого раствора от желтого до коричневато-желтого цвета; приложенный растворитель - прозрачный, бесцветный.

	0.5 мл
доцетаксел (в форме доцетаксела тригидрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - до 0.5 мл.

Растворитель: (13% р-р этанола в воде д/и) этанол 95% (V/V) - 191.1 мг, вода д/и - до 1.5 мл.

0.61 мл - флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1.98 мл 1 шт.) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного, маслянистого раствора от желтого до коричневато-желтого цвета; приложенный растворитель - прозрачный, бесцветный.

	2 мл
доцетаксел (в форме доцетаксела тригидрата)	80 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - до 2.0 мл.

Растворитель: (13% р-р этанола в воде д/и) этанол 95% (V/V) - 764.4 мг, вода д/и - до 6.0 мл.

2.36 мл - флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 7.33 мл 1 шт.) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного раствора от светло-желтого до коричневато-желтого цвета.

	8 мл
доцетаксел (в форме доцетаксела тригидрата)	160 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - 4.32 г, этанол безводный - 3.16 г.

8 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает процесс деления опухолевых клеток. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве Р-гликопротеин (P-gP), кодируемый геном множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам.

In vivo доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

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

Фармакокинетика

Распределение

Фармакокинетика доцетаксела является дозозависимой и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с $T_{1/2}$ в α-, β- и γ-фазах - 4 мин, 36 мин и 11.1 ч соответственно.

После одночасовой инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м средние значения C_{max} доцетаксела в плазме составляли 3.7 мкг/мл с соответствующим значением AUC 4.6 мкг×ч/мл. Среднее значение V_d в равновесном состоянии составляет 113 л.

Связывание доцетаксела с белками плазмы крови составляет более 95%.

Метаболизм и выведение

Среднее значение общего клиренса в равновесном состоянии составляет 21 л/ч/м. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50%.

Доцетаксел после окисления терт-бутиловой эфирной группы при участии изоферментов системы Р450 в течение 7 дней выводится почками, с мочой (6% введенной дозы) и через ЖКТ, с калом (75% введенной дозы). Около 80% от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве - в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

При слабо выраженных нарушениях функции печени (активность АЛТ и АСТ не более 1.5 их ВГН в сочетании с активностью ЩФ не более 2.5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27%.

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

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина).

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.

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

Показания к применению:

Операбельный рак молочной железы РМЖ (Таксотер в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, адъювантная химиотерапия):

— операбельный рак молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов;

— операбельный рак молочной железы без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий рака молочной железы (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая/нуклеарная степень злокачественности опухоли /степень 2-3/, возраст менее 35 лет).

Метастатический и/или местно-распространенный рак молочной железы:

— местно-распространенный или метастатический рак молочной железы (Таксотер в комбинации с доксорубицином, терапия 1-й линии);

— метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (Таксотер в комбинации с трастузумабом, терапия 1-й линии);

— местно-распространенный или метастатический рак молочной железы при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (Таксотер в качестве монотерапии) или при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (Таксотер в комбинации с капцетабином).

Немелкоклеточный рак легкого:

— местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (Таксотер в качестве монотерапии);

— нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (Таксотер в комбинации с цисплатином, терапия 1-й линии).

Рак яичников:

— метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии (Таксотер в качестве монотерапии, терапия 2-й линии).

Рак предстательной железы:

— метастатический гормонорезистентный (андроген-независимый) рак предстательной железы (Таксотер в комбинации с преднизоном или преднизолоном).

Рак желудка:

— метастатический рак желудка, включая рак зоны пищеводно-желудочного перехода (Таксотер в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-й линии).

Рак головы и шеи:

— местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (Таксотер в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

Относится к болезням:

- Лимфома
- Опухоли
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Противопоказания:

— исходное число нейтрофилов в периферической крови<1500/мкл;

— выраженные нарушения функции печени;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к доцетакселу или полисорбату 80.

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

С *осторожностью* применять одновременно с препаратами, индуцирующими или ингибирующими изоферменты цитохрома CYP3A, или метаболизирующихся при участии изоферментов цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, противогрибковые средства из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир).

Способ применения и дозы:

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

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным (исключая больных раком предстательной железы) до введения препарата Таксотер, проводится премедикация ГКС, например, дексаметазоном в дозе 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза/сут) внутрь, в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения препарата Таксотер.

У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения препарата Таксотер.

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение Г-КСФ.

Таксотер вводится в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в 3 недели.

Рак молочной железы

При *адъювантной терапии операбельного рака молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного рака молочной железы без поражения регионарных лимфоузлов* рекомендуемая доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые 3 недели (схема ТАС). Всего 6 циклов.

При *местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы* в качестве терапии 1 линии доцетаксел 75 мг/м^2 вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела для монотерапии составляет 100 мг/м^2.

При **комбинации Таксотер плюс трастузумаб** рекомендуемая доза препарата Таксотер составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Дозы и способы введения трастузумаба указаны в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.

При **комбинации с капецитабином** рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина - 1250 мг/м^2 внутрь 2 раза/сут (в течение 30 мин после еды) в течение 2 недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У *пациентов, не получавших ранее химиотерапию*, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него введение цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин.

Для *лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины*, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.

Метастатический рак яичников

Для *терапии 2-й линии рака яичников* Таксотер рекомендуется применять в качестве монотерапии в дозе 100 мг/м^2

каждые 3 недели.

Рак предстательной железы

Рекомендованная доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают длительно по 5 мг внутрь 2 раза/сут.

Рак желудка

Рекомендуемая доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой инфузии с последующей инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую инфузию фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сут в течение 5 сут. Лечение повторяется каждые 3 недели. Следует проводить премедикацию противорвотными препаратами и соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

Рак головы и шеи

Следует проводить премедикацию противорвотными средствами, а также соответствующую гидратацию (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Всем пациентам, получавшие схемы лечения, содержащие Таксотер, профилактически были назначены антибиотики.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Для индукционной терапии при *местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи* рекомендованная доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой в/в инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сут в течение 5 сут. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4 циклов. После химиотерапии пациенты должны получить лучевую терапию.

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 Таксотер составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой в/в инфузии с последующей 0.5-3-часовой инфузией цисплатина в дозе 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сут с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациенты должны получить химиолучевую терапию. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила следует пользоваться инструкциями по применению этих препаратов.

Коррекция дозы

Общие принципы

Таксотер следует вводить при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, числа нейтрофилов <500/мкл длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической невропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2, лечение препаратом следует прекратить.

Адъювантная терапия рака молочной железы

Больным раком молочной железы, получающим адъювантную терапию препаратом Таксотер 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 Таксотер до 60 мг/м^2. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2.

Таксотер в комбинации с цисплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25 000/мкл, или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, дозу доцетаксела в последующих циклах следует снизить до 65 мг/м^2.

Для коррекции дозы цисплатина следует пользоваться инструкцией по медицинскому применению применению цисплатина.

Таксотер в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер следует пользоваться инструкцией по медицинскому применению капецитабина.

При первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла Таксотер/капецитабин, 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 тяжести или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, затем лечение препаратом Таксотер возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любом последующем появлении токсичности или появлении любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таксотер следует прекратить.

Таксотер в комбинации с трастузумабом

Для коррекции дозы трастузумаба следует пользоваться инструкцией по медицинскому применению трастузумаба.

Таксотер в комбинации с цисплатином и фторурацилом

Пациенты, получающие Таксотер в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникает фебрильная нейтропения, длительная нейтропения или нейтропеническая инфекция, дозу препарата Таксотер следует уменьшить с 75 до 60 мг/м^2. При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таксотер с 60 мг/м^2 до 45 мг/м^2. При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу препарата Таксотер рекомендуется уменьшить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2, Последующие циклы с применением доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100 000/мкл. При упорном сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

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

Токсичность	**Коррекция дозы**
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20% Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер на 20%
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер и ФУ на 20% Повторный эпизод: прекратить лечение
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20% Повторный эпизод: прекратить только применение ФУ во всех последующих циклах Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер на 20%
Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только применение ФУ во всех последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер на 20%

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила следует использовать соответствующие инструкции по медицинскому применению.

При немелкоклеточном раке головы и шеи у больных, 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).

Особые группы пациентов

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

Пациенты пожилого возраста. Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Таксотер у пациентов пожилого возраста. У **пациентов в возрасте 60 лет и старше** при комбинации препарата Таксотер с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25% (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению капецитабина).

Пациенты с печеночной недостаточностью. Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер при монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1.5 ВГН или активностью ЩФ >2.5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышенным содержанием

билирубина в крови (>1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (>3.5 ВГН) в сочетании с повышением активности ЩФ (> 6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы, и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

Комбинация препарата Таксотер с цисплатином и фторурацилом при лечении рака желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (>1.5 ВГН) в сочетании с повышением активности ЩФ (>2.5 ВГН) и повышенным содержанием билирубина в крови (>1 ВГН); у таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

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

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

Приготовление раствора для инфузий

Нельзя применять Таксотер, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл и 160 мг/8 мл), содержащий в одном флаконе концентрат и растворитель, вместе с формами выпуска препарата Таксотер в 2 флаконах (концентрат и растворитель).

Таксотер, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл и 160 мг/8 мл), содержащий в одном флаконе концентрат и растворитель, 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 Таксотер с концентратом для приготовления раствора для инфузий 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 Таксотер 20 мг/1 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 проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы). Если требуемая доза доцетаксела превышает 190 мг, то следует использовать емкости для инфузий большего объема, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0.74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания. 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. После приготовления инфузионного раствора в асептических условиях была продемонстрирована его физическая и химическая стабильность в течение 48 ч при хранении при температуре от 2° до 8°C в емкости не из ПВХ.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий Таксотер 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл и 160 мг/8 мл, и раствор для инфузий, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением: при наличии осадка их вводить нельзя и следует утилизировать.

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

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций (в соответствии классификацией ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥ 1% и <10%, нечасто (≥ 0.1% и <1%), редко (≥ 0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития побочных реакций).

Монотерапия препаратом Таксотер (75 мг/м^2 и 100 мг/м^2)

Со стороны системы кроветворения: очень часто - обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96.6% пациентов, не получавших Г-КСФ (число нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней, у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче; средняя продолжительность выраженной нейтропении, <500 клеток/мкл, также составляет 7 дней), фебрильная нейтропения, инфекции; часто - тяжелые инфекции вследствие снижения количества нейтрофилов в периферической крови <500/мкл, тяжелые инфекции включая сепсис и пневмонию (в т.ч. со смертельным исходом), тромбоцитопения <100 000/мкл, кровотечения вследствие тромбоцитопении <50 000/мкл, анемия (гемоглобин <11 г/дл), в т.ч. тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл); нечасто - тяжелая тромбоцитопения.

Аллергические реакции: очень часто - гиперемия кожных покровов; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лекарственная лихорадка или озноб (обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии препарата Таксотер и бывают легко или умеренно выраженными); часто -

тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением АД и/или бронхоспазмом, генерализованной сыпью/эритемой (исчезали после прекращения инфузии и назначения соответствующей терапии).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом (эти реакции обычно слабо или умеренно выражены, обычно возникали в пределах одной недели после инфузии доцетаксела), гипо- и гиперпигментация ногтей, боль в ногтях, онихолизис (потеря ногтя со стороны свободного края ногтя), алопеция; часто - тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом; нечасто - тяжелая алопеция. В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит; часто - тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в эпигастрии (включая сильные), желудочно-кишечные кровотечения, повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, ЩФ и содержания билирубина в крови, более чем в 2.5 раза превышающее ВГН; нечасто - тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.

Со стороны нервной системы: очень часто - легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции, в т.ч. парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения, и нейромоторные реакции, главным образом проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений; часто - тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести); нечасто - тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы невропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 0 до 741 дня).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - нарушения сердечного ритма, повышение или понижение АД, кровотечение; нечасто - сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - тяжелая одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгия; часто - артралгия.

Общие реакции: очень часто - астения (включая тяжелую астению), генерализованный и локализованный болевой синдром, (включая боли в грудной клетке некардиального генеза), задержка жидкости (сообщалось о развитии периферических отеков и увеличения массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную и перикардиальную полость, асцита). Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с прибавкой 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 АД. Часто - резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром (включая боли в грудной клетке некардиального генеза).

Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16.4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818.9 мг/м^2, и без проведения премедикации - 489.7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

Местные реакции: часто - реакции в месте введения препарата наблюдались обычно слабо выраженные и проявлявшиеся в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены.

Таксотер в комбинации с другими препаратами

Таксотер в комбинации с доксорубицином

При применении препарата Таксотер в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер с большей частотой наблюдались следующие побочные реакции: нейтропения, включая тяжелую нейтропению; фебрильная нейтропения; тромбоцитопения, включая тяжелую тромбоцитопению; анемия; инфекции, включая тяжелые инфекции; тошнота; рвота; диарея, включая тяжелую диарею; запор; стоматит, включая тяжелый стоматит; сердечная недостаточность; алопеция. Но с меньшей частотой наблюдались аллергические реакции; кожные реакции, в т.ч. тяжелые; поражения ногтей, в т.ч. тяжелые; задержка жидкости, в т.ч. тяжелая; анорексия, нейросенсорные и нейромоторные реакции, включая тяжелые формы; артериальная гипотензия; нарушения ритма; повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, содержания билирубина в крови; миалгия; астения.

Таксотер в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер наблюдалась меньшая частота развития следующих побочных реакций: нейтропения, тяжелая анемия, фебрильная нейтропения, инфекции, аллергические реакции, периферические отеки, нейросенсорные и нейромоторные реакции, поражение ногтей, диарея, аритмия. Но наблюдалась большая частота развития следующих реакций: нетяжелая анемия, тромбоцитопения, тошнота, рвота, стоматит, нарушения вкуса, запор, астения, артралгия, алопеция. Дополнительно

наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2 из 4 пациентов потребовалось прекращение лечения), острая миелоидная лейкемия, острая лейкемия.

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

Таксотер в комбинации капецитабином

При применении препарата Таксотер в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие побочных реакций со стороны пищеварительной системы (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей - ладоней и стоп - с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолизис; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая невропатия, дегидратация, слезотечение, снижение массы тела.

По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Таксотер с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести.

Таксотер в комбинации с трастузумабом

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

По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций.

Комбинация препарата Таксотер с цисплатином

При применении этой схемы химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия, включая диарею 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости; включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести; стоматит, нейросенсорная невропатия и в меньшей степени нейромотороная невропатия; алопеция; астения и миалгия. Дополнительно наблюдалась: лихорадка при отсутствии инфекции, в т.ч. и 3-4 степени тяжести; боль.

Комбинация препарата Таксотер с преднизолоном или преднизоном

При применении препарата Таксотер в комбинации с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер значительно уменьшалась частота возникновения следующих побочных реакций: анемия, в т.ч. и 3-4 степени тяжести; инфекции; нейтропения, в т.ч. 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения; фебрильная нейтропения; слабость; аллергические реакции; нейросенсорные и нейромоторные реакции; алопеция; сыпь; десквамация; тошнота; диарея; стоматит; рвота; анорексия; миалгия; артралгия; задержка жидкости. Но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезливость.

Комбинация препарата Таксотер с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер чаще наблюдались анемия, в т.ч. 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в т.ч. 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; но реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезливость; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; конъюнктивит; снижение массы тела).

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

Данные, полученные при применении препарата после регистрации

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень редко - острая миелоидиая лейкемия и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.

Со стороны системы кроветворения: сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях, развитии ДВС-синдрома часто в сочетании с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.

Аллергические реакции: редко - анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

Со стороны нервной системы: редко - судороги, преходящая потеря сознания, иногда развившиеся во время инфузионного введения препарата.

Со стороны органа зрения: редко - слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие зрительные расстройства (вспышки света в глазах, появление скотом) (обычно возникающие во время инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения инфузии)**;** очень редко - обструкция слезного канала, приводящая к его разрыву.

Со стороны органа слуха: редко - ототоксическое действие препарата, нарушения и/или потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - тромбоэмболия и инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, легочный фиброз. При одновременном проведении облучения - редкие случаи радиационного пульмонита.

Со стороны пищеварительной системы: редко - дегидратация, как следствие развития реакций со стороны ЖКТ, перфорация желудка или кишечника, колит, включая ишемический; нейтропенический энтероколит; в редких случаях - илеус (кишечная непроходимость), кишечная обструкция, гепатит (иногда со смертельным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко - кожная красная волчанка, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в некоторых случаях развитию этих состояний способствовали сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания); сообщалось о развитии подобных склеродермии изменений, которым обычно предшествует лимфангиэктатический отек.

Общие реакции: редко - феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, отек легких.

Передозировка:

Имеется незначительное количество сообщений о передозировке.

Симптомы: подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Лечение: в настоящее время антидот к доцетакселу не известен. В случае передозировки требуется госпитализация в специализированное отделение и тщательный контроль жизненно важных органов. Следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости - проведение симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Таксотер противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщинам и мужчинам детородного возраста следует избегать зачатия, применяя надежные методы контрацепции, во время применения препарата и как минимум в течение 3 мес после его отмены.

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

Т.к. в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии. Пациентам можно посоветовать до лечения произвести консервацию спермы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования in vitro показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома CYP3A, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) при участии цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые препараты из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз (ритонавир) необходима осторожность.

Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 50%, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм при участии изофермента CYP3A4. В этом случае даже при применении доцетаксела в более низких дозах возможно ухудшение его переносимости.

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

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

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

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

Особые указания и меры предосторожности:

Нейтропения

Следует тщательно контролировать клинические анализы крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер. При развитии выраженной нейтропении (< 500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таксотер рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или проводить адекватную симптоматическую терапию. Продолжать лечение препаратом Таксотер возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

В случае получения Г-КСФ пациентами, получающими Таксотер в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью назначение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при назначении препарата Таксотер в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии рака молочной железы 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 ТАС.

Реакции повышенной чувствительности

С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций повышенной чувствительности возможно на самых первых минутах инфузий препарата Таксотер, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотензии и бронхоспазма. Легкие проявления повышенной чувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение АД, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко фатальные анафилактические реакции. Появление реакций повышенной чувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер и проведения соответствующей, терапии. Повторное введение препарата Таксотер у пациентов, перенесших тяжелые реакции повышенной чувствительности, запрещается.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность сывороточных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1.5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением сывороточного уровня ЩФ более чем в 2.5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов,

таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функции печени рекомендуемая доза препарата Таксотер составляет 75 мг/м^2.

Функциональные пробы печени следует проводить до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таксотер. У пациентов с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3.5 ВГН) в сочетании с повышением уровня ЩФ >6 ВГН, Таксотер применять не рекомендуется. В настоящее время отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер 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 назначение диуретиков.

Лейкемия

При применении комбинации препарата Таксотер с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного рака молочной железы риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует регулярного гематологического контроля.

Сердечная недостаточность

У пациентов, получавших Таксотер в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, она может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер в комбинации с трастузумабом, она должна пройти исходное кардиологическое обследование. Каждые 3 месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить развивающуюся сердечную недостаточность. Следует пользоваться инструкцией по медицинскому применению препарата трастузумаб.

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию Таксотер + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением побочных реакций 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных побочных реакций и ранней отмены лечения вследствие развития побочных реакций.

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

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

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести) встречались у пациентов старше 65 лет на ≥10% чаще, чем у пациентов более молодого возраста: летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция. Поэтому пациентам старше 65 лет, получающим эту комбинацию, требуется тщательное наблюдение.

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной невропатии требует снижения дозы препарата Таксотер.

Содержание этанола

В препарате Таксотер содержится этанол в концентрации 50 объемных % (т.е. до 0.385 г (0.5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл, до 1.58 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл и до 3.16 г (4 мл) безводного этанола во флаконе 160 мг/8 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

Меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции печени

Применение препарата противопоказано при тяжелых нарушениях функции печени. Для **пациентов с нарушениями функции печени** при уровнях АЛТ или АСТ, превышающих более чем в 1.5 раза ВГН, или уровне ЩФ, превышающем более чем в 2.5 раза ВГН, рекомендуемая доза составляет 75 мг/м^2.

Применение в пожилом возрасте

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию Таксотер + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением побочных реакций 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных побочных реакций и ранней отмены лечения вследствие развития побочных реакций.

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

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

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести) встречались у пациентов старше 65 лет на ≥10% чаще, чем у пациентов более молодого возраста: летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция. Поэтому пациентам старше 65 лет, получающим эту комбинацию, требуется тщательное наблюдение.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность применения Таксотера у детей изучены недостаточно. Имеется ограниченный опыт применения Таксотера у детей.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Taksoter