II N013044/01-170419

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Таксотер®

наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/0,5 мл, 80 мг/2 мл

лекарственная форма, дозировка

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 170419 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению	**Показания к применению**
Рак молочной железы (РМЖ)	***Рак молочной железы (РМЖ)***
Адъювантная и неоадъювантная терапия	*Адъювантная и неоадъювантная терапия*
Адъювантная терапия	*Адъювантная терапия*
Операбельный РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):	*Операбельный РМЖ* (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):
- операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;	- операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;
- операбельный РМЖ без	- операбельный РМЖ без

118124

П N013044/01-170419

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].	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 Таксотер® в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)).	*Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таксотер® в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)).
Неоадъювантная терапия *Операбельный и местно-распространенный РМЖ* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением	*Неоадъювантная терапия* *Операбельный и местно-распространенный РМЖ* (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением

118124

П N013044/01-170419

препарата Таксотер®).	препарата Таксотер®).
Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ	*Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ*
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии).	- Местно-распространенный или метастатический РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии).
- Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии).	- Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таксотер® в монотерапии).	- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таксотер® в монотерапии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином).	- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином).
Немелкоклеточный рак легкого	***Немелкоклеточный рак легкого***
- Местно-распространенный или	- Местно-распространенный или

118124

П N013044/01-170419

метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Таксотер® в монотерапии).	метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Таксотер® в монотерапии).
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином, препарат Таксотер® в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии).	- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином, препарат Таксотер® в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии).
Рак яичников	***Рак яичников***
- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (препарат Таксотер® в монотерапии, терапия 2-ой линии).	- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (препарат Таксотер® в монотерапии, терапия 2-ой линии).
Рак предстательной железы	***Рак предстательной железы***
- Метастатический гормонорезистентный (андроген-независимый) рак предстательной железы	- Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (препарат Таксотер® в

118124

(препарат Таксотер® в комбинации с преднизоном или преднизолоном).	комбинации с преднизоном или преднизолоном). - Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы (препарат Таксотер® 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 (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-ой линии).	***Рак желудка (аденокарцинома)*** - Метастатическая аденокарцинома желудка, включая аденокарциному зоны пищеводно-желудочного перехода (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-ой линии).
Рак головы и шеи - Местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).	***Рак головы и шеи*** - Местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).
Способ применения и дозы Лечение препаратом Таксотер® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой	**Способ применения и дозы** Лечение препаратом Таксотер® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой

П N013044/01-170419

химиотерапии в условиях специализированного стационара. Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Таксотер® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидом, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в сутки) в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения препарата Таксотер®. У пациентов с раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата Таксотер®. Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-	химиотерапии в условиях специализированного стационара. Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим препарат Таксотер® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидом, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в сутки) в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения препарата Таксотер®. У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата Таксотер®. У пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы независимо от одновременного использования

118124

П N013044/01-170419

КСФ). Препарат Таксотер® вводится путем одночасовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.	преднизона или преднизолона, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата Таксотер®. Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Таксотер® вводится путем одночасовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.
Рак молочной железы (РМЖ) *Адъювантная терапия* При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ 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 три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»). При адъювантной терапии пациентов	***Рак молочной железы (РМЖ)*** *Адъювантная терапия* При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ 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 три недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»). При адъювантной терапии пациентов

118124

с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®.	с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®.
- Химиотерапия по схеме АС ТН	*- Химиотерапия по схеме АС ТН*
- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.	- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:	- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/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):	- цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):
день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),	*день 1:* трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),
день 2: доцетаксел 100 мг/м^2, день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;	*день 2:* доцетаксел 100 мг/м^2, день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;
- циклы 6-8:	- циклы 6-8:
день 1: доцетаксел 100 мг/м^2 и трастузумаб 2 мг/кг,	*день 1:* доцетаксел 100 мг/м^2 и трастузумаб 2 мг/кг,
день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.	*день 8 и 15:* трастузумаб 2 мг/кг.
- Через три недели после дня 1	- Через три недели после дня 1

П N013044/01-170419

цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.	цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.
Неоадъювантная терапия	*Неоадъювантная терапия*
Для проведения неоадъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®:	Для проведения неоадъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®:
- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.	- АС (циклы 1-4): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующим введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 недели, 4 цикла.
- Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла.	- Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 недели, 4 цикла.
Местно-распространенный или метастатический РМЖ	*Местно-распространенный или метастатический РМЖ*
При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м^2 применяется в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2.	При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии первой линии доцетаксел 75 мг/м^2 применяется в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2 линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2.
Для комбинации препарат Таксотер® плюс трастузумаб рекомендуемая	Для комбинации препарат Таксотер® плюс трастузумаб рекомендуемая

118124

П N013044/01-170419

доза препарата Таксотер® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела 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 рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина – 1250 мг/м^2 внутрь два раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина. ***Немелкоклеточный рак легкого***	доза препарата Таксотер® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела 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 рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина – 1250 мг/м^2 внутрь два раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина. ***Немелкоклеточный рак легкого***

118124

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30-60 мин.	У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30-60 мин.
Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.	Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.
Метастатический рак яичников	***Метастатический рак яичников***
Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели в монотерапии.	Для 2-ой линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели в монотерапии.
Рак предстательной железы	***Рак предстательной железы***
Для лечения пациентов с раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.	*Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы* Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

П N013044/01-170419

	Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы Для лечения пациентов с метастатическим гормоно-чувствительным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 1 раз в три недели в течение 6 курсов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 10 мг внутрь ежедневно.
Рак желудка (аденокарцинома) Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина 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 внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию	***Рак желудка (аденокарцинома)*** Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина 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 внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию

118124

П N013044/01-170419

противорвотными препаратами и адекватную гидратацию при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.	противорвотными препаратами и адекватную гидратацию при введении цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение Г-КСФ.
Рак головы и шеи	***Рак головы и шеи***
Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Таксотер®, получали антибиотики с профилактической целью.	Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Таксотер®, получали антибиотики с профилактической целью.
Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией	*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 внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина	Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина

118124

П N013044/01-170419

в дозе 75 мг/м^2 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/м^2/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.	в дозе 75 мг/м^2 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/м^2/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 с целью сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сутки	*Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией* Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или с целью сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сутки

118124

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.	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	***Коррекция доз при химиотерапии***
Общие рекомендации	*Общие рекомендации*
Препарат Таксотер® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов < 500/мкл длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии 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 им следует прекратить.	Препарат Таксотер® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов < 500/мкл длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии 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 им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, для лечения РМЖ *Адъювантная терапия рака молочной железы* Пациенткам с 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. *Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС Т* При операбельном и местно-распространенным раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с	*Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, для лечения РМЖ* *Адъювантная терапия рака молочной железы* Пациенткам с 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. *Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС Т* При операбельном и местно-распространенным раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с

118124

профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Таксотер® в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.	профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Таксотер® в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.
Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС ТН	*Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС ТН*
При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, доза препарата Таксотер® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.	При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, доза препарата Таксотер® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/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.	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 дозу препарата Таксотер® в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.	В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу препарата Таксотер® в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2.

118124

П N013044/01-170419

Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба. *Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином* Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Таксотер® 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 возобновлении 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.	Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба. *Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином* Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Таксотер® 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 возобновлении 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.

118124

При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таксотер® должно быть прекращено.	При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Таксотер® должно быть прекращено.
Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, при немелкоклеточном раке легкого	*Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, при немелкоклеточном раке легкого*
Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином или карбоплатином	*Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином или карбоплатином*
У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле 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 доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м^2.	У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле 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 доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м^2.
Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.	Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.
Препарат Таксотер® в комбинации с	*Препарат Таксотер® в комбинации с*

П N013044/01-170419

цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи Пациенты, получающие препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, 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	*цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи* Пациенты, получающие препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, 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

118124

П N013044/01-170419

> 1500/мкл и тромбоцитов > 100000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить. Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)	> 1500/мкл и тромбоцитов > 100000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить. Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени и тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.
Диарея 4 степени и тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Таксотер® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени и	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени и тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.
Диарея 4 степени и тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Таксотер® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение.
Стоматит/мукозит 3 степени и	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием

118124

тяжести	ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %
Стоматит/мукозит 4 степени и тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.

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

Дети

тяжести	ФУ во всех последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %
Стоматит/мукозит 4 степени и тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20 %.

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

Дети

118124

П N013044/01-170419

Безопасность и эффективность препарата Таксотер® у детей не изучена. 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 мес до 18 лет. Препарат 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).	Безопасность и эффективность препарата Таксотер® у детей не изучена. 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 мес до 18 лет. Препарат 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 лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации препарата Таксотер® с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по применению капецитабина).	*Пациенты пожилого возраста* Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Таксотер® у лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации препарата Таксотер® с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25 % (см. инструкцию по применению капецитабина).
Пациенты с печеночной недостаточностью	*Пациенты с печеночной недостаточностью*

118124

П N013044/01-170419

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ > 1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности 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. Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (> 1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН). У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не	Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ > 1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности 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. Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (> 1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (> 2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН). У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не

118124

следует без строгих показаний применять доцетаксел. В настоящее время отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени. При применении препарата Таксотер® у пациентов с нарушением функции печении следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»). *Пациенты с нарушениями функции почек* Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. ***Приготовление инфузионного раствора*** *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл*: реальное содержание во флаконе 24,4 мг/0,61 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом,	следует без строгих показаний применять доцетаксел. В настоящее время отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени. При применении препарата Таксотер® у пациентов с нарушением функции печении следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»). *Пациенты с нарушениями функции почек* Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. ***Приготовление инфузионного раствора*** *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл*: реальное содержание во флаконе 24,4 мг/0,61 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом,

118124

избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 2 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона). *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2 мл*: реальное содержание во флаконе 94,4 мг/2,36 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 8 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 80 мг (доза, указанная на этикетке флакона). При проведении одной внутривенной инфузии НЕЛЬЗЯ использовать	избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 2 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона). *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2 мл*: реальное содержание во флаконе 94,4 мг/2,36 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 8 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 80 мг (доза, указанная на этикетке флакона). При проведении одной внутривенной инфузии НЕЛЬЗЯ использовать

препарат Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл), в формах выпуска в двух флаконах (концентрат и растворитель), вместе с формами выпуска препарата Таксотер® в одном флаконе (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл или 160 мг/8 мл).	препарат Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл), в формах выпуска в двух флаконах (концентрат и растворитель), вместе с формами выпуска препарата Таксотер® в одном флаконе (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл или 160 мг/8 мл).
а) Приготовление предварительно смешанного раствора препарата Таксотер® (с концентрацией доцетаксела 10 мг/мл)	**а) Приготовление предварительно смешанного раствора препарата Таксотер® (с концентрацией доцетаксела 10 мг/мл)**
Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Таксотер® необходимо предварительно развести в прилагаемом растворителе.	Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Таксотер® необходимо предварительно развести в прилагаемом растворителе.
Если флаконы с препаратом и растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 мин выдержать при комнатной температуре (ниже 25 °С).	Если флаконы с препаратом и растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 мин выдержать при комнатной температуре (ниже 25 °С).
Все содержимое флакона с растворителем в асептических условиях набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон с препаратом Таксотер®.	Все содержимое флакона с растворителем в асептических условиях набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон с препаратом Таксотер®.

118124

После извлечения иглы содержимое флакона с полученной смесью перемешивают путем переворачивания флакона вверх и вниз в течение 45 с (не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяется на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой из-за содержания полисорбата 80 в составе препарата). Предварительно смешанный раствор содержит доцетаксел в концентрации 10 мг/мл и должен быть немедленно использован для приготовления раствора для инфузий. **б) Приготовление раствора для инфузии** Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была	После извлечения иглы содержимое флакона с полученной смесью перемешивают путем переворачивания флакона вверх и вниз в течение 45 с (не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяется на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой из-за содержания полисорбата 80 в составе препарата). Предварительно смешанный раствор содержит доцетаксел в концентрации 10 мг/мл и должен быть немедленно использован для приготовления раствора для инфузий. **б) Приготовление раствора для инфузии** Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была

118124

П N013044/01-170419

выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 4 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при комнатной температуре (ниже 25 ºС) и обычных условиях освещенности. Предварительно смешанный раствор препарата Таксотер® и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить. Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения и введения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.	выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 4 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при комнатной температуре (ниже 25 ºС) и обычных условиях освещенности. Предварительно смешанный раствор препарата Таксотер® и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует уничтожить. Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения и введения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.
Побочное действие Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %;	**Побочное действие** Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %;

118124

П N013044/01-170419

нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).	нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; частота неизвестна (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).
Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м² и 100 мг/м²)	***Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м² и 100 мг/м²)***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Очень часто	*Очень часто*
Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 % пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней.	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.	Фебрильная нейтропения, инфекции.
Часто	*Часто*
Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500/мкл;	Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500/мкл;

118124

П N013044/01-170419

тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения < 100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000/мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл).	тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения < 100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000/мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл).
Нечасто Тяжелая тромбоцитопения.	*Нечасто* Тяжелая тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
Очень часто Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными («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).	*Очень часто* Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными («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).
Часто Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или	*Часто* Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или

118124

П N013044/01-I/0419

генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.	генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.	В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.
Очень часто	*Очень часто*
Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела.	Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела.
Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа).	Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа).
Алопеция.	Алопеция.
Часто	*Часто*

118124

П N013044/01-170419

Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.	Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.
Нечасто	*Нечасто*
Тяжелая алопеция.	Тяжелая алопеция.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
Очень часто	*Очень часто*
Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит.	Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит.
Часто	*Часто*
Тяжелая тошнота; тяжелая рвота; тяжелая диарея; запор; тяжелый стоматит; эзофагит; боли в животе, включая сильные; желудочно-кишечные кровотечения.	Тяжелая тошнота; тяжелая рвота; тяжелая диарея; запор; тяжелый стоматит; эзофагит; боли в животе, включая сильные; желудочно-кишечные кровотечения.
Нечасто	*Нечасто*
Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.	Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Часто	*Часто*
Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более	Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более

118124

чем в 2,5 раза превышающее ВГН. *Нарушения со стороны нервной системы* *Очень часто* Легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений. *Часто* Тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести). *Нечасто* Тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня) *Нарушения со стороны сердца*	чем в 2,5 раза превышающее ВГН. *Нарушения со стороны нервной системы* *Очень часто* Легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; нарушение вкусовых ощущений. *Часто* Тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести). *Редко* Тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня) *Нарушения со стороны сердца*

118124

Часто Нарушения сердечного ритма. *Нечасто* Сердечная недостаточность. *Нарушения со стороны сосудов* *Часто* Повышение или понижение артериального давления, кровотечение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Очень часто* Одышка. *Часто* Тяжелая одышка. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Очень часто* Миалгия. *Часто* Артралгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Очень часто* Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.	*Часто* Нарушения сердечного ритма. *Нечасто* Сердечная недостаточность. *Нарушения со стороны сосудов* *Часто* Повышение или понижение артериального давления, кровотечение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Очень часто* Одышка. *Часто* Тяжелая одышка. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Очень часто* Миалгия. *Часто* Артралгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Очень часто* Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную и перикардиальную полость, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения артериального давления.	Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении 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 увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения артериального давления.
Часто	*Часто*
Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены.	Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены.
Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза.	Резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке некардиального генеза.
Тяжелые формы задержки жидкости.	Тяжелые формы задержки жидкости.

118124

П N013044/01-170419

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, а без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.	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, а без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.
Препарат Таксотер® в комбинации с другими препаратами	***Препарат Таксотер® в комбинации с другими препаратами***
Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином	*Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином*
При применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, наблюдалась большая частота	При применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, наблюдалась большая частота

118124

нейтропении, включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению; анемии; инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи, включая тяжелую диарею; запора; стоматита, включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; алопеции; но меньшая частота аллергических реакций; кожных реакций, в том числе и тяжелых; поражения ногтей, в том числе и тяжелого; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии; нейросенсорных и нейромоторных реакций, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.	нейтропении, включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению; анемии; инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи, включая тяжелую диарею; запора; стоматита, включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; алопеции; но меньшая частота аллергических реакций; кожных реакций, в том числе и тяжелых; поражения ногтей, в том числе и тяжелого; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии; нейросенсорных и нейромоторных реакций, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.
Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)	*Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)*
При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась	При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась

меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай	меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай

118124

дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких нежелательных явлений разрешились в период наблюдения.	дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких нежелательных явлений разрешились в период наблюдения.
Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином	*Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином*
При применении препарата Таксотер® в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолизис;	При применении препарата Таксотер® в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая 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 нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение массы тела. По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Таксотер® с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести. *Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом* У пациентов, получавших комбинацию препарата Таксотер® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®), чаще выявлялись	астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались: диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение массы тела. По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Таксотер® с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести. *Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом* У пациентов, получавших комбинацию препарата Таксотер® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®), чаще выявлялись

118124

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, боли в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией	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, боли в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией

118124

доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций. *Препарат Таксотер® в схеме АС-ТН* (см. раздел «Способ применения и дозы») Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих побочных эффектов: 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, рвота, диарея, запор, анорексия, боли в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, миалгия, поражение ногтей, артралгия, инфекции 3-4 степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация,	доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций. *Препарат Таксотер® в схеме АС-ТН* (см. раздел «Способ применения и дозы») Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих побочных эффектов: 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, рвота, диарея, запор, анорексия, боли в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, миалгия, поражение ногтей, артралгия, инфекции 3-4 степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация,

118124

аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница, повышение концентрации креатинина в крови. *Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином или карбоплатином* При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина);	аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница, повышение концентрации креатинина в крови. *Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином или карбоплатином* При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина);

118124

стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная, нейропатии; алопеция; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе 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 побочных эффектов: анемии, в том числе 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная	стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная, нейропатии; алопеция; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе 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 побочных эффектов: анемии, в том числе 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная

118124

недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение. *Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом* При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, чаще наблюдались анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; 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;	недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение. *Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом* При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®, чаще наблюдались анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; 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;

118124

ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.	ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.
Данные, полученные при применении препарата после его регистрации	***Данные, полученные при применении препарата после его регистрации***
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) *Очень редко* Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.	*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* *Нечасто* Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением. *Частота неизвестна* Вторичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Редко* Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко. *Частота неизвестна* Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел. *Нарушения со стороны нервной системы*	развитием вторичных новообразований. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Редко* Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко. *Частота неизвестна* Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел.

Редко Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата. *Нарушения со стороны органа зрения* *Редко* Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко - случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие 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 отека макулы. *Нарушения со стороны органа слуха*	*Нарушения со стороны нервной системы* *Редко* Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата. *Нарушения со стороны органа зрения* *Редко* Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко - случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие 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

118124

и лабиринтные нарушения *Редко* Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов. *Нарушения со стороны сердца и сосудов* *Редко* Венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда. *Частота неизвестна* У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и /или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Редко* Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли	развития кистозного отека макулы. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *Редко* Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов. *Нарушения со стороны сердца и сосудов* *Редко* Венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда. *Частота неизвестна* У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и /или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Редко* Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких,

приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пневмонита. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Редко* Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции. *Частота неизвестна* Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Очень редко* Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационного пневмонита. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Редко* Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции. *Частота неизвестна* Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Очень редко* Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

118124

Очень редко Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, такой как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфангиэктатический отёк. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания. *Частота неизвестна* Сообщалось о случаях стойкой алопеции. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Редко* Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких. *Частота неизвестна* После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Очень редко* Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, такой как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфангиэктатический отёк. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания. *Частота неизвестна* Сообщалось о случаях стойкой алопеции. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Редко* Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких. *Частота неизвестна*

118124

реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации). *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* Сообщалось о 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. **Особые указания** *Нейтропения* Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию	После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации). *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* Сообщалось о 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. **Особые указания** *Нейтропения* Следует проводить частый контроль

препаратом Таксотер®. 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 Таксотер® рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таксотер® возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500/мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении,	клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер®. 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 Таксотер® рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таксотер® возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500/мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития

118124

П N013044/01-170419

длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих химиотерапию по схеме TCF. У пациентов получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему TAC. *Реакции по стороны желудочно-кишечного тракта*	осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих химиотерапию по схеме TCF. У пациентов получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему TAC.

1 18124

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 «Побочное действие»)	*Реакции по 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 «Побочное действие»)
Реакции гиперчувствительности С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут развиться в течение самых первых минут инфузии препарата Таксотер®, 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 гиперчувствительности* С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут развиться в течение самых первых минут инфузии препарата Таксотер®, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления

118124

П N013044/01-170419

реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у пациентов, получавших премедикацию. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®. 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	гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у пациентов, получавших премедикацию. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®. 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

118124

(ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»). *Пациенты с печеночной недостаточностью* У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таксотер®. У пациентов с	конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»). *Пациенты с печеночной недостаточностью* У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым

118124

П N013044/01-170419

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 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 показано ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков. *Лейкоз* При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ в связи с риском развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного	последующим циклом терапии препаратом Таксотер®. 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 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 показано ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков. *Вторичные злокачественные новообразования* При применении комбинации препарата Таксотер® с другими химиотерапевтическими

118124

лейкоза требуется гематологический контроль. *Кардиотоксичность* У пациентов, получавших препарат Таксотер® 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. Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может	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 препарат Таксотер® 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. Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти

118124

П N013044/01-170419

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 «Побочное действие»). 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, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»). *Пациенты пожилого возраста*	кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три 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 «Побочное действие»). 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, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом

118124

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию препарат Таксотер® + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР. Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет. У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности	следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»). *Пациенты пожилого возраста* По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию препарат Таксотер® + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР. Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет. У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75

118124

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 ≥ 10 % чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении. *Необходимость контрацепции* Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Таксотер® необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом,	лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста. 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 ≥ 10 % чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении. *Необходимость контрацепции* Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Таксотер® необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было

118124

рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 мес после окончания химиотерапии и следует порекомендовать до начала лечения произвести консервацию спермы. Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. *Нейротоксичность* Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таксотер®. *Содержание этанола* В препарате Таксотер® содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (то есть до 0,385 мг (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл и до 1,58 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией).	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 мес после окончания химиотерапии и следует порекомендовать до начала лечения произвести консервацию спермы. Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. *Нейротоксичность* Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таксотер®. *Содержание этанола* В препарате Таксотер® содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (то есть до 0,385 мг (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 мг/1 мл и до 1,58 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл). Это следует принимать во внимание при применении

118124

II N013044/01-170419

Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему. Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.	препарата у 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.
Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер® Препарат Таксотер® 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 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.	*Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер®* Препарат Таксотер® 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 Таксотер® или инфузионный раствор препарата Таксотер® попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата, или
Неоадъювантная химиотерапия рака	

118124

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 достижении полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для больных 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.	инфузионного раствора препарата Таксотер® на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой. *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 достижении полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому, проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для больных 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

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 больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.	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 больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп» (Франция) Регуляторный департамент «Sanofi-aventis groupe» (France) НЗА 20150017151 * МОСКВА *

CCDS v 35.36

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000001 ЦМИКЭМП

118124