МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN013044/01-220615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Таксотер®

концентрат для приготовления раствора для инфузий

20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл в комплекте с растворителем

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания

ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 220615 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Фармакокинетика у взрослых	*Фармакокинетика у взрослых*
Фармакокинетика доцетаксела является дозозависимой и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α, β и γ фаз - 4 мин, 36 мин и 11,1 ч., соответственно.	Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α, β и γ фаз - 4 мин, 36 мин и 11,1 ч, соответственно.

Старая редакция	Новая редакция
После одночасовой инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м^2 средние значения максимальной концентрации доцетаксела в плазме (C_{max}) составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг•ч/мл. Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м^2 и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50%.	После одночасовой инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м^2 средние значения максимальной концентрации (C_{max}) доцетаксела в плазме крови составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг•ч/мл. Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м^2 и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.
Доцетаксел более чем на 95% связывается с белками плазмы крови.	Доцетаксел более чем на 95 % связывается с белками плазмы крови.
Доцетаксел после окисления терт-бутиловой эфирной группы с помощью системы изоферментов Р450 в течение 7 дней выводится через почки, с мочой (6% введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт, с калом (75% введенной дозы). Около 80% от введенной дозы доцетаксела в течение 48 часов	Доцетаксел после окисления терт-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома Р450 в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт с калом (75 % введенной дозы). Около 80 % от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного

Старая редакция	Новая редакция
выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве - в неизмененном виде.	метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве - в неизмененном виде.
Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.	Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.
При слабо выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспататаминотрансферазы (АСТ) не более 1,5 их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы не более 2,5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27%. При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.	При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспататаминотрансферазы (АСТ) $\geq$ 1,5 их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы $\geq$ 2,5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27 %. При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.
При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубицинола	При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и концентрацию доксорубицинола (метаболита

Старая редакция	Новая редакция
(метаболита доксорубицина).	доксорубицина) в плазме крови.
Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялись при их одновременном применении.	Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялись при их одновременном применении.
Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела (C_{max}, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).	Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела (C_{max}, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).
Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии.	Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии.
Фармакокинетический профиль цисплатина вводимого вскоре после инфузии доцетаксела не отличался от такового при введении одного цисплатина.	Фармакокинетический профиль цисплатина, вводимого вскоре после инфузии доцетаксела, не отличался от такового при введении одного цисплатина.
Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.	Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.
Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и	Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и

Старая редакция	Новая редакция
фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей. *Фармакокинетика у детей* У детей фармакокинетические показатели при монотерапии доцетакселом и терапии доцетакселом в комбинации с цисплатином и фторурацилом были аналогичными таковым у взрослых.	фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей. *Фармакокинетика у детей* У детей фармакокинетические показатели при монотерапии доцетакселом и терапии доцетакселом в комбинации с цисплатином и фторурацилом были аналогичными таковым у взрослых.
С осторожностью При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома Р450-3А, или метаболизирующихся с помощью изоферментов цитохрома Р450-3А, таких как циклоспорин, терфенадин, противогрибковые	**С осторожностью** • При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). • При одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты CYP3A, или метаболизирующихся с помощью изоферментов CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин (см. раздел

Старая редакция	Новая редакция
средства из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).	«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Побочное действие Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: *очень часто* ≥ 10 %; *часто* ≥ 1 % и < 10 %; *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).	**Побочное действие** Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; 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) *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Очень часто* Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 %	***Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м² и 100 мг/м²)*** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Очень часто* Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6 % пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, не получавших Г-КСФ. Число нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней. Фебрильная нейтропения, инфекции. *Часто* Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения < 100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000/мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл). *Нечасто* Тяжелая тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной*	не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней. Фебрильная нейтропения, инфекции. *Часто* Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения < 100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000/мкл и анемией (гемоглобин < 11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин < 8 г/дл). *Нечасто* Тяжелая тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной*

Старая редакция	Новая редакция
системы *Очень часто* Аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными (гиперемия кожных покровов; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине; одышка; лекарственная лихорадка или озноб). *Часто* Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких	*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). *Часто* Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие

Старая редакция	Новая редакция
факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.	инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.
Очень часто Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (потерей ногтей со стороны свободного края ногтя). Алопеция.	*Очень часто* Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизом (потерей ногтей со стороны свободного края ногтя). Алопеция.
Часто Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение	*Часто* Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом.

Старая редакция	Новая редакция
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 эпигастрии, 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 крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.	Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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).	*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)	*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 *Часто*	*Нарушения со стороны сердца* *Часто*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

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

Старая редакция	Новая редакция
включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м^2, и без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.	У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м^2 и без проведения премедикации - 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.
Препарат Таксотер® в комбинации с другими	***Препарат Таксотер® в комбинации с другими препаратами***

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

Старая редакция	Новая редакция
«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 меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась большая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось	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. 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.

Старая редакция	Новая редакция
прекращение лечения), острая миелоидная лейкемия/миелодиспластический синдром.	При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алопеция, аменорея, астения, которые сохранялись до конца периода наблюдения.
Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести.	Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести.
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-подошвенный синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим	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

Старая редакция	Новая редакция
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 веса. 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.	стороны ногтей, включая онихолиз; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались: диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение 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	*Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом*

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

Старая редакция	Новая редакция
конечностях, боли в спине, боли в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций.	гипестезия. По сравнению с монотерапией 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,	*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

Старая редакция	Новая редакция
поражение ногтей, артралгия, инфекции 3 - 4 степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже встречались нейтропения 3 - 4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно зарегистрированы бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.	нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, 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	*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

Старая редакция	Новая редакция
- 4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3 - 4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3 - 4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3 - 4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромотороная нейропатии; алопеция; астения и миалгия. Дополнительно наблюдалась: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль.	нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромотороная 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	*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:

Старая редакция	Новая редакция
возникновения побочных эффектов: анемии, в том числе и 3 - 4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе и 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 недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение.	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 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 и 3 - 4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3 - 4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические	*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-

Старая редакция	Новая редакция
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; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; конъюнктивит; снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.	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; 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	***Данные, полученные при применении препарата после его регистрации***

Старая редакция	Новая редакция
регистрации	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*
Очень редко	*Очень редко*
Острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, связываемые с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.	Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях.	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 мультиорганной недостаточностью.	Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
Редко:	*Редко*
Анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. У	Анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. У пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.	получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Редко:	*Редко*
Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата.	Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата.
Нарушения со стороны органа зрения	*Нарушения со стороны органа зрения*
Редко:	*Редко*
Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него) и в очень редких случаях с обструкцией слезного канала, приводящей к его разрыву;	Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко - случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению.
случаи преходящих визуальных расстройств («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	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

Старая редакция	Новая редакция
инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулярной области.	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, ассоциирующиеся с другими ототоксическими препаратами.	*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *Редко* Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, ассоциирующиеся с другими ототоксическими препаратами.
Нарушения со стороны сердца и сосудов *Редко*: Венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда.	*Нарушения со стороны сердца и сосудов* *Редко* Венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения *Редко:* острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Редко* Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная

Старая редакция	Новая редакция
приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационной пневмонии.	недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения редкие случаи радиационной пневмонита.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
Редко: дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; перфорация желудка или кишечника; колит, включая ишемический; нейтропенический энтероколит; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.	*Редко* Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; перфорация желудка или кишечника; колит, включая ишемический; нейтропенический энтероколит; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Редко: гепатит, иногда со смертельным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.	*Редко* Гепатит, иногда со смертельным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
Очень редко: случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, а также многоформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона,	*Очень редко* Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, такой как многоформная эритема, синдром

Старая редакция	Новая редакция
токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о развитии подобных склеродермии изменений, 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 средства и сопутствующие заболевания.	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 средства и сопутствующие заболевания.
Общие расстройства и нарушения в месте введения *Редко:* феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, отек легких.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Редко* Феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.	*Нарушения со стороны 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	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Старая редакция	Новая редакция
Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией.	Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома Р450-3А, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома Р450-3А, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.	Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома CYP3A, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.
При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами CYP3A4, такими как противогрибковые препараты из	При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 частота развития побочных эффектов препарата Таксотер® может увеличиваться вследствие снижения его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз (ритонавир), следует соблюдать осторожность. Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 50%, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента CYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости. Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизолон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния	совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола приводило к значительному уменьшению (на 49 %) клиренса доцетаксела. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), то данную комбинацию следует назначать с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»); при этом требуется тщательное клиническое наблюдение и возможность коррекции дозы препарата Таксотер®. Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизолон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизолона на фармакокинетику доцетаксела. Доцетаксел имеет высокую связь с

Старая редакция	Новая редакция
преднизолона на фармакокинетику доцетаксела. Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (>95%). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови. Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их совместном применении. Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50% по	белками плазмы крови (>95 %). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови. Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их совместном применении. Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50 % по сравнению с монотерапией карбоплатином.

Старая редакция	Новая редакция
сравнению с монотерапией карбоплатином.	
Особые указания	**Особые указания**
Нейтропения	*Нейтропения*
Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер®. При развитии выраженной нейтропении (< 500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таксотер® рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таксотер® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.	Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер®. Максимальное снижение 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, получающими препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и /или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо введение Г-КСФ с	В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации

Старая редакция	Новая редакция
профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассматривать вопрос о	необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую

Старая редакция	Новая редакция
профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.	схему ТАС.
Реакции гиперчувствительности С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата 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) не требуют прерывания введения препарата. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение	*Реакции гиперчувствительности* С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии препарата 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) не требуют прерывания введения препарата. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальные анафилактические

Старая редакция	Новая редакция
артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко фатальные анафилактические реакции. Появление реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®.	реакции. Появление реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®. *Кожные реакции* При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема 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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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.

Старая редакция	Новая редакция
с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.	
Задержка жидкости Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков – ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.	*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.
Лейкемия При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками.	*Лейкоз* При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ в связи с риском развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного лейкоза требуется гематологический контроль.
Сердечная недостаточность У пациентов, получавших препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей	*Сердечная недостаточность* У пациентов, получавших препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей

Старая редакция	Новая редакция
антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.	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 сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.
Нарушения со стороны органа зрения У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулярной области. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование.	*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

Старая редакция	Новая редакция
В случае диагностирования кистозного отека макулярной области лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).	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 неблагоприятных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР. Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациенток старше 70 лет. У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® каждые 3 недели по поводу рака предстательной	*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 неблагоприятных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР. Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациенток старше 70 лет. У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом 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

Старая редакция	Новая редакция
железы, частота изменений ногтей была на ≥ 10 % выше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥ 10 % выше, чем у пациентов более молодого возраста.	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 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, нейтропеническая инфекция, у пациентов старше 65 лет встречались на ≥ 10% чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.	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	*Необходимость контрацепции* Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Таксотер® необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было

Старая редакция	Новая редакция
доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 мес после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы. Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.	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 посоветовать до 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®.	*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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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 и эпилепсией).	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). Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему. Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных средств.
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
инфузионного раствора препарата Таксотер® на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.	тщательно промыть водой.
Неоадъювантная химиотерапия рака молочной железы	*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.	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,	Если ответ является минимальным после нескольких циклов неоадъювантной химиотерапии, или болезнь прогрессирует в любой момент, необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии

Старая редакция	Новая редакция
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 лимфодиссекцей. 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.	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 М.В. Поройкова