

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доцетаксел Сандоз®

концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» **030815** 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Показания к применению адювантная терапия метастатического операбельного рака молочной железы (РМЖ) без поражения регионарных лимфоузлов в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом 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	Показания к применению Рак молочной железы (РМЖ). Адъювантная терапия. - Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом): - операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов; - операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным

см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая/нуклеарная степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет); • местно-распространенный или метастатический РМЖ в качестве терапии 1-й линии (в комбинации с доксорубицином) или 2-й линии в монотерапии при неэффективности предшествующего лечения (антрациклины или алкилирующие средства) или в комбинации с капецитабином (если предшествующее лечение включало антрациклины); • метастатический РМЖ с экспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом (в случае отсутствия предшествующей химиотерапии); • неоперабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого в комбинации с цисплатином в качестве терапии 1-й линии;	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 степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет); - операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом (схема АС TH)); • Неоадьювантная терапия. Операбельный и местно-распространенный РМЖ (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел Сандоз®).
---	---

• местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого в монотерапии в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей химиотерапии; • метастатический рак яичников в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии; • неоперабельный местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-й линии; • метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизоном); • метастатический рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения (в комбинации с цисплатином и фторурацилом), в качестве терапии 1-й линии.	• Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ. - Местно-распространенный или метастатический РМЖ (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином, терапия 1-ой линии). - Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом, терапия 1-ой линии). - Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Доцетаксел Сандоз® в монотерапии). - Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат
--	---

	Доцетаксел Сандоз® в комбинации с капецитабином). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) • неоперабельный местно- распространенный или метастатический НМРЛ в комбинации с цисплатином или карбоплатином в качестве терапии 1-й линии; • местно-распространенный или метастатический НМРЛ в монотерапии в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей химиотерапии; Рак яичников • метастатический рак яичников в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии; Рак головы и шеи • неоперабельный местно- распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с
--	--

Противопоказания • повышенная индивидуальная чувствительность к доцетакселу или другим компонентам препарата; • нейтропения (исходное количество нейтрофилов в периферической крови < 1500/мкл); • выраженные нарушения функции печени; • беременность; • период грудного вскармливания;	цисплатином и фторурацилом) в качестве индукционной терапии; Рак предстательной железы • метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизоном); Рак желудка • метастатический рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения (в комбинации с цисплатином и фторурацилом), в качестве терапии 1-й линии. Противопоказания • повышенная индивидуальная чувствительность к доцетакселу или другим компонентам препарата; • нейтропения (исходное количество нейтрофилов в периферической крови < 1500/мкл); • выраженные нарушения функции печени; • беременность; • период грудного вскармливания;
---	---

- детский возраст до 18 лет.

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 средства из группы имидазолов (кетоназол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир).

(раздел отсутствует)

- детский возраст до 18 лет.

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

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 средства из группы имидазолов (кетоназол, итраконазол, вориконазол), эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы (ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), а также нефадозон.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные о применении доцетаксела при беременности отсутствуют. Применение препарата при беременности противопоказано. Женщинам с сохраненным детородным потенциалом

	необходимо использовать во время лечения надежные меры контрацепции, в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. Неизвестно, выделяется ли доцетаксел с грудным молоком. Применение препарата Доцетаксел Сандоз® в период грудного вскармливания противопоказано. Доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию). Мужчины репродуктивного возраста во время терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® и не менее 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции, перед началом лечения следует рассмотреть возможность консервации спермы.
Способ применения и дозы Внутривенно инфузионно (в течение 1 ч) 1 раз в 3 недели. Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки	Способ применения и дозы Внутривенно инфузионно (в течение 1 ч) 1 раз в 3 недели. Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки

жидкости, всем пациентам (за исключением пациентов с раком предстательной железы - см. ниже) до введения доцетаксела при отсутствии противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидами (ГКС), например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг 2 раза в день) в течение 3-х дней, начиная за один день до введения доцетаксела. У пациентов с раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения доцетаксела. Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). <u>Рак молочной железы (РМЖ)</u> При адъювантной терапии метастатического операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата -	жидкости, всем пациентам (за исключением пациентов с раком предстательной железы - см. ниже) до введения доцетаксела при отсутствии противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидами (ГКС), например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг 2 раза в день) в течение 3-х дней, начиная за один день до введения доцетаксела. У пациентов с раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения доцетаксела. Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). <u>Рак молочной железы (РМЖ)</u> При адъювантной терапии метастатического операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и без поражения регионарных лимфоузлов,
--	---

75 мг/м² через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) каждые 3 недели. Курс лечения - 6 циклов. При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии доза доцетаксела - 75 мг/м² (вводится в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²)); в качестве терапии 2-й линии рекомендуемая доза доцетаксела в монотерапии - 100 мг/м². Для комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза доцетаксела - 100 мг/м² каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). В отношении дозы трастузумаба и способа его введения - см. инструкцию по применению трастузумаба. При комбинации с капецитабином	рекомендуемая доза препарата - 75 мг/м² через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) каждые 3 недели. Курс лечения - 6 циклов. При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии доза доцетаксела - 75 мг/м² (вводится в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²)); в качестве терапии 2-й линии рекомендуемая доза доцетаксела в монотерапии - 100 мг/м². Для проведения неоадъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата: - АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла; - Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла. При адъювантной терапии операбельного РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы доцетаксела (химиотерапия по схеме АС TH):
--	---

(1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим недельным перерывом) рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м² каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м², сразу после него введение цисплатина (75 мг/м² в течение 30-60 мин).

Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м².

Метастатический рак яичников

Для 2-й линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели.

Рак предстательной железы

Рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м² 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка, включая

аденокарциному

гастроэзофагеального соединения

Для лечения рака желудка рекомендуемая доза доцетаксела - 75

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.

- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

- цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС): день 1 - трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза); день 2 - доцетаксел 100 мг/м²; день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг;

- циклы 6-8: день 1 - доцетаксел 100 мг/м² и трастузумаб 2 мг/кг; день 8-15 - трастузумаб 2 мг/кг; через три недели после дня 1 цикла 8 - трастузумаб 6 мг/мл каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Для комбинации с трастузумабом при лечении пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуемая доза доцетаксела - 100 мг/м² каждые 3 недели с еженедельным введением

мг/м² в виде 1-часовой инфузии с последующей инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1-3 ч (оба препарата только в 1-й день). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую инфузию фторурацила 750 мг/м²/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. коррекция дозы) с профилактической целью показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). <u>Рак головы и шеи</u> <i>Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией</i> Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза доцетаксела - 75 мг/м² в виде 1-часовой инфузии с последующим введением также в виде	трастузумаба. Первоначальная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). В отношении дозы трастузумаба и способа его введения - см. инструкцию по применению трастузумаба. При комбинации с капецитабином (1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим недельным перерывом) рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м² каждые 3 недели. <u>Немелкоклеточный рак легкого</u> У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м², сразу после него введение цисплатина (75 мг/м² в течение 30-60 мин) или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин в течение 30-60 минут). Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов
---	---

1-часовой инфузии цисплатина (75 мг/м^2) в 1-й день и последующей 24-часовой непрерывной инфузией фторурацила (750 мг/м^2) в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациенты должны получить лучевую терапию. <i>Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией</i> Для индукционной терапии местнораспространенного плоскоклеточного нерезектабельного рака головы и шеи (с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день с последующей 0,5-3-часовой инфузией цисплатина (100 мг/м^2) и с последующей непрерывной инфузией фторурацила (1000 мг/м^2) с 1 по 4-й день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, курс лечения - 3 цикла. После химиотерапии пациенты должны получить химиолучевую терапию. Пациенты должны получать	платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2. <u>Метастатический рак яичников</u> Для 2-й линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели. <u>Рак предстательной железы</u> Рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки. <u>Рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения</u> Для лечения рака желудка рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой инфузии с последующей инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1-3 ч (оба препарата только в 1-й день). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую инфузию фторурацила $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической
--	--

премедикацию противорвотными средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций антибиотиками.	токсичности (см. коррекция дозы) с профилактической целью показано введение ¹ гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).
<u>Коррекция дозы</u>	<u>Рак головы и шеи</u>
<i>Общие принципы</i>	<i>Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией</i>
Доцетаксел должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ длительностью более одной недели, выраженных или усиливающихся при повторных введениях кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ и/или с $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела $60 \text{ мг}/\text{м}^2$, лечение следует прекратить.	Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза доцетаксела - $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 1-часовой инфузии с последующим введением также в виде 1-часовой инфузии цисплатина ($75 \text{ мг}/\text{м}^2$) в 1-й день и последующей 24-часовой непрерывной инфузией фторурацила ($750 \text{ мг}/\text{м}^2$) в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациенты должны получить лучевую терапию.
<i>Адъювантная терапия рака молочной железы</i>	<i>Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией</i>
Пациентам с неметастатическим	Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного нерезектабельного рака головы и шеи (с низкой вероятностью

раком молочной железы, получающим адъювантную терапию доцетакселом в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, у которых развилась фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция, во всех последующих циклах необходимо снизить дозу доцетаксела до 60 мг/м^2. У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2.	хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата доцетаксела - 75 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день с последующей 0,5-3-часовой инфузией цисплатина (100 мг/м^2) и с последующей непрерывной инфузией фторурацила (1000 мг/м^2) с 1 по 4-й день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, курс лечения - 3 цикла. После химиотерапии пациенты должны получить химиолучевую терапию.
<i>В комбинации с цисплатином</i> У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до $25000/\text{мкл}$, 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.	Пациенты должны получать премедикацию противорвотными средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций антибиотиками.
<i>В комбинации с капецитабином</i> При первом появлении токсичности 2 степени, которая сохраняется к	<u>Коррекция дозы</u> <i>Общие принципы</i> Доцетаксел должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае развития фебрильной нейтропии, снижении числа нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$

началу следующего цикла доцетаксел/капецитабин, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100 % первоначальной дозы. У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени или первым развитием токсичности 3 степени в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени, затем лечение доцетакселом возобновляется в дозе 55 мг/м². При любых последующих проявлениях токсичности или появлении любых видов токсичности 4 степени введение доцетаксела должно быть прекращено. Рекомендации по коррекции доз капецитабина приведены в инструкции по применению препарата. <i>Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом</i> Пациенты, получающие доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми	длительностью более одной недели, выраженных или 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/м² до 75 мг/м² и/или с 75 мг/м² до 60 мг/м². Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м², лечение следует прекратить. <i>Адъювантная терапия рака молочной железы</i> Пациентам с неметастатическим раком молочной железы, получающим адъювантную терапию доцетакселом в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, у которых развилась фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция, во всех последующих циклах необходимо снизить дозу доцетаксела до 60 мг/м². У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м². При операбельном и местно-
---	--

рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для снижения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, длительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела снижают с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении дозу доцетаксела снижают с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени дозу доцетаксела снижают с 75 мг/м² до 60 мг/м². Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл. При стойком сохранении токсических проявлений лечение следует прекратить. <i>Рекомендации по коррекции доз при развитии токсичности у пациентов, получающих доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)</i>	распространенном РМЖ после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза доцетаксела должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м². При операбельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза доцетаксела должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м². <i>В комбинации с цисплатином или карбоплатином</i> У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл, или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической
--	--

Токсичность	Коррекция режима дозирования	токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м ² .
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %	<i>В комбинации с капецитабином</i> При первом появлении токсичности 2 степени, которая сохраняется к началу следующего цикла доцетаксел/капецитабин, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100 % первоначальной дозы. У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени или первым развитием токсичности 3 степени в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени, затем лечение доцетакселом возобновляется в дозе 55 мг/м ² .
Диарея 4 степени	Первый эпизод: снизить дозы доцетаксела и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение	При любых последующих проявлениях токсичности или появлении любых видов токсичности 4 степени введение доцетаксела должно быть прекращено.
Стоматит/мукозит 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах Третий эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %	Рекомендации по коррекции доз капецитабина приведены в инструкции по применению препарата.
Стоматит/мукозит 4 степени	Первый эпизод: прекратить прием только ФУ при последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу доцетаксела на 20 %	
<u>Особые группы пациентов</u> <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> При активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, превышающей более чем в 1,5 раза		

верхнюю границу нормы (ВГН), или щелочной фосфатазы, превышающей более чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м². У пациентов с повышением концентрации билирубина и/или активности «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, применять Доцетаксел Сандоз® не рекомендуется, за исключением строгих показаний. <u>Пациенты пожилого возраста</u> Специальные инструкции по применению доцетаксела у пациентов пожилого возраста отсутствуют. При комбинации с капецитабином у пациентов старше 60 лет рекомендуется снижение стартовой дозы капецитабина в соответствии с инструкцией на препарат. При комбинировании доцетаксела с другими противоопухолевыми препаратами дозу (в т.ч. коррекцию дозы), способ применения необходимо подбирать согласно инструкции по медицинскому	<i>Доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом</i> Пациенты, получающие доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для снижения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, длительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела снижают с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении дозу доцетаксела снижают с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени дозу доцетаксела снижают с 75 мг/м² до 60 мг/м². Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл. При стойком сохранении токсических проявлений лечение следует
--	--

применению данных лекарственных средств.

Приготовление раствора для инфузий

Доцетаксел Сандоз[®], концентрат для приготовления раствора для инфузий, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата с концентратом для приготовления раствора для инфузий следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора.

Необходимый объем концентрата доцетаксела для приготовления инфузионного раствора, 10 мг/мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой, и вводится в мешок для инфузий или флакон с 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации доцетаксела не более

прекратить.

Рекомендации по коррекции доз при развитии токсичности у пациентов, получающих доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция режима дозирования
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %
Диарея 4 степени	Первый эпизод: снизить дозы доцетаксела и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение
Стоматит/мукозит 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах Третий эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20 %
Стоматит/мукозит 4 степени	Первый эпизод: прекратить прием только ФУ при последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу

0,74 мг/мл (введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы). Полученный инфузионный раствор следует перемешать путем медленного переворачивания мешка для инфузий или флакона. Полученный раствор следует использовать в течение 4 ч (включая 1-часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

Раствор для инфузий перед введением необходимо осмотреть; при наличии осадка раствор следует уничтожить.

доцетаксела на 20 %

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, превышающей более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или щелочной фосфатазы, превышающей более чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м². У пациентов с повышением концентрации билирубина и/или активности «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз превышающей ВГН, применять Доцетаксел Сандоз® не рекомендуется, за исключением строгих показаний.

Пациенты пожилого возраста

Специальные инструкции по применению доцетаксела у пациентов пожилого возраста отсутствуют. При комбинации с капецитабином у

	пациентов старше 60 лет рекомендуется снижение стартовой дозы капецитабина в соответствии с инструкцией на препарат. При комбинировании доцетаксела с другими противоопухолевыми препаратами дозу (в т.ч. коррекцию дозы), способ применения необходимо подбирать согласно инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств. <u>Приготовление раствора для инфузий</u> Доцетаксел Сандоз[®], концентрат для приготовления раствора для инфузий, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор. Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата с концентратом для приготовления раствора для инфузий следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора. Необходимый объем концентрата доцетаксела для приготовления
--	--

	инфузионного раствора, 10 мг/мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой, и вводится в мешок для инфузий или флакон с 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации доцетаксела не более 0,74 мг/мл (введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы). Полученный инфузионный раствор следует перемешать путем медленного переворачивания мешка для инфузий или флакона. Полученный раствор следует использовать в течение 4 ч (включая 1-часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности. Раствор для инфузий перед введением необходимо осмотреть; при наличии осадка раствор следует уничтожить.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с	Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с

их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Монотерапия

Со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: обратимая нейтропения в среднем через 7 дней (у пациентов, получавших ранее химиотерапию, этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (менее 500 клеток/мкл) - 7 дней; фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения, инфекции; *часто:* тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови менее 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию в т.ч. с летальным исходом; тромбоцитопения менее 100000/мкл, кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией менее 50000/мкл и

их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: обратимая нейтропения в среднем через 7 дней (у пациентов, получавших ранее химиотерапию, этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (менее 500 клеток/мкл) - 7 дней; фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения, инфекции; *часто:* тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови менее 500/мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию в т.ч. с летальным исходом; тромбоцитопения менее 100000/мкл, кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией менее 50000/мкл и

анемией (концентрация гемоглобина менее 11 г/дл), в т.ч. тяжелой (концентрация гемоглобина менее 8 г/дл); <i>нечасто</i>: тяжелая тромбоцитопения; <i>частота неизвестна</i>: угнетение костномозгового кроветворения и другие гематологические побочные реакции; развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом и мультиорганной недостаточностью. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>очень часто</i>: аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала инфузии («приливы» крови к лицу, сыпь в сочетании с зудом и без него, ощущение стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб); <i>часто</i>: тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой; <i>частота неизвестна</i>: анафилактический шок, иногда со	анемией (концентрация гемоглобина менее 11 г/дл), в т.ч. тяжелой (концентрация гемоглобина менее 8 г/дл); <i>нечасто</i>: тяжелая тромбоцитопения; <i>частота неизвестна</i>: угнетение костномозгового кроветворения и другие гематологические побочные реакции; развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом и мультиорганной недостаточностью. <u>Со стороны иммунной системы</u> <i>очень часто</i>: аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала инфузии («приливы» крови к лицу, сыпь в сочетании с зудом и без него, ощущение стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб); <i>часто</i>: тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой; <i>частота неизвестна</i>: анафилактический шок, иногда со
--	--

смертельным исходом (у пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко). <u>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</u> <i>очень часто:</i> обратимые кожные реакции обычно слабо или умеренно выраженные: локализованная сыпь, 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 инфузии доцетаксела; нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом; алопеция; <i>часто:</i> тяжелые кожные реакции, в т.ч. сыпь с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом; <i>нечасто:</i> тяжелая алопеция; <i>очень редко:</i> кожная красная волчанка, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический	смертельным исходом (у пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко). <u>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</u> <i>очень часто:</i> обратимые кожные реакции обычно слабо или умеренно выраженные: локализованная сыпь, 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 инфузии доцетаксела; нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом; алопеция; <i>часто:</i> тяжелые кожные реакции, в т.ч. сыпь с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом; <i>нечасто:</i> тяжелая алопеция; <i>очень редко:</i> кожная красная волчанка, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический
--	---

эпидермальный некролиз (в некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания), подобные склеродермии изменения, которым предшествует лимфангиэктатический отек. <u>Со стороны водно-электролитного обмена</u> <i>очень часто:</i> задержка жидкости; <i>часто:</i> выраженная задержка жидкости. Сообщалось о развитии периферических отеков и менее часто о плевральном и перикардальном выпоте, асците и увеличении массы тела. Частота и выраженность задержки жидкости увеличиваются при повторном введении доцетаксела. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто:</i> тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, нарушение вкуса; <i>часто:</i> тяжелая тошнота и рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый	эпидермальный некролиз (в некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные средства и сопутствующие заболевания), подобные склеродермии изменения, которым предшествует лимфангиэктатический отек. <u>Со стороны водно-электролитного обмена</u> <i>очень часто:</i> задержка жидкости; <i>часто:</i> выраженная задержка жидкости. Сообщалось о развитии периферических отеков и менее часто о плевральном и перикардальном выпоте, асците и увеличении массы тела. Частота и выраженность задержки жидкости увеличиваются при повторном введении доцетаксела. <i>частота неизвестна:</i> сообщалось о случаях развития гипонатриемии, главным образом в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто:</i> тошнота, рвота, диарея,
--	--

стоматит, эзофагит, боли в эпигастральной области (в т.ч. выраженные), желудочно-кишечные кровотечения; <i>нечасто:</i> тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запор и эзофагит, выраженные нарушения вкуса; <i>редко:</i> дегидратация как следствие развития реакций со стороны ЖКТ, перфорация желудка или кишечника, колит, включая ишемический, нейтропенический энтероколит, илеус (кишечная непроходимость), кишечная обструкция.	анорексия, стоматит, нарушение вкуса; <i>часто:</i> тяжелая тошнота и рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в эпигастральной области (в т.ч. выраженные), желудочно-кишечные кровотечения; <i>нечасто:</i> тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запор и эзофагит, выраженные нарушения вкуса; <i>редко:</i> дегидратация как следствие развития реакций со стороны ЖКТ, перфорация желудка или кишечника, колит, включая ишемический, нейтропенический энтероколит, илеус (кишечная непроходимость), кишечная обструкция.
<u>Со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто:</i> повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови (более чем в 2,5 раза превышающее ВГН); <i>очень редко:</i> гепатит (летальный исход наблюдался у пациентов с заболеванием печени в анамнезе).	<u>Со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто:</i> повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови (более чем в 2,5 раза превышающее ВГН); <i>очень редко:</i> гепатит (летальный исход наблюдался у пациентов с заболеванием печени в анамнезе).
<u>Со стороны нервной системы</u> <i>очень часто:</i> легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и	<u>Со стороны нервной системы</u>

нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; <i>часто</i>: тяжелые нейросенсорные реакции и нейромоторные реакции; <i>редко</i>: судороги, преходящие потери сознания, иногда развивающиеся во время инфузионного введения препарата.	<i>очень часто</i>: легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью; <i>часто</i>: тяжелые нейросенсорные реакции и нейромоторные реакции;
<u>Со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>часто</i>: аритмия, повышение или снижение артериального давления; <i>нечасто</i>: сердечная недостаточность; <i>редко</i>: редко отмечались случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда.	<i>редко</i>: судороги, преходящие потери сознания, иногда развивающиеся во время инфузионного введения препарата.
<u>Со стороны органа зрения</u> <i>редко</i>: слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие визуальные расстройства (вспышки света в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезают после прекращения инфузии; <i>очень редко</i>: окклюзия слезного канала, приводящая к чрезмерному	<u>Со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>часто</i>: аритмия, повышение или снижение артериального давления, кровотечения; <i>нечасто</i>: сердечная недостаточность; <i>редко</i>: редко отмечались случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда. <u>Со стороны органа зрения</u> <i>редко</i>: слезотечение в сочетании с конъюнктивитом (или без него), преходящие визуальные расстройства (вспышки света в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций

слезотечению.	гиперчувствительности, которые
<u>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u>	обычно исчезают после прекращения инфузии;
редко: ототоксическое действие препарата, нарушение слуха и/или потеря слуха.	очень редко: окклюзия слезного канала, приводящая к чрезмерному слезотечению.
<u>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	<u>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u>
очень часто: одышка;	редко: ототоксическое действие препарата, нарушение слуха и/или потеря слуха.
часто: тяжелая одышка;	<u>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>
редко: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит,	очень часто: одышка;
интерстициальная болезнь легких, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу; при одновременном проведении облучения возникали редкие случаи радиационного пульмонита; легочный фиброз, отек легких;	часто: тяжелая одышка;
<u>Со стороны костно-мышечной системы</u>	редко: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит,
очень часто: миалгия;	интерстициальная болезнь легких, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу; при одновременном проведении облучения возникали редкие случаи радиационного пульмонита; легочный фиброз, отек легких;
часто: артралгия.	<u>Со стороны костно-мышечной системы</u>
<u>Общие расстройства и реакции в месте введения</u>	очень часто: миалгия;
очень часто: астения, включая тяжелую; генерализованный и	

локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза; <i>часто</i>: реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные: гиперпигментация, воспаление, покраснение или сухость кожи, флебит, кровоизлияние из пунктированной вены или отек вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.	<i>часто</i>: артралгия. <u>Общие расстройства и реакции в месте введения</u> <i>очень часто</i>: астения, включая тяжелую; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза;
<u>Прочее</u> <i>очень редко</i>: острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, макулярный отек, феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, ухудшение функции почек, развитие почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.	<i>часто</i>: реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные: гиперпигментация, воспаление, покраснение или сухость кожи, флебит, кровоизлияние из пунктированной вены или отек вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.
<u>Прочее</u> <i>очень редко</i>: острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, макулярный отек, феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, ухудшение функции почек, развитие почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.	<u>Прочее</u> <i>очень редко</i>: острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, макулярный отек, феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, ухудшение функции почек, развитие почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.
Доцетаксел Сандоз® в комбинации с другими препаратами <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином</i> При применении препарата	<i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином</i> При применении препарата

Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® 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, содержания билирубина в крови; миалгии; астении. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)</i>	<i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с другими препаратами</i> <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином</i> При применении препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® 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, содержания
--	--

При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® 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, колита, энтероколита, миелодиспластического синдрома. Дополнительно наблюдались: перфорация толстого кишечника без летальных исходов, острая миелоидная лейкемия, острая лейкемия. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации капецитабином</i>	билирубина в крови; миалгии; астении. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)</i> При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® 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, колита, энтероколита, миелодиспластического синдрома. Дополнительно наблюдались: перфорация толстого кишечника без летальных исходов, острая миелоидная лейкемия, острая лейкемия. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту
---	--

При применении препарата Доцетаксел Сандоз® 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, изменение цвета ногтей, включая онихолизис, одышки, парестезии, дегидратации, слезотечения; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, пирексия, боли в конечностях, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), кашель, носовое кровотечение, головокружение, головная боль,	возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. <i>Доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом (схема АС TH)</i> При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще возникали 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 встречалась нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции.
---	---

периферическая нейропатия, снижение массы тела. По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Доцетаксел Сандоз® с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом</i> У пациентов, получавших комбинацию препарата Доцетаксел Сандоз® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз®) 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, алоpecia, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и	Дополнительно зарегистрированы бессонница, повышение концентрации креатинина в крови. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с капецитабином</i> При применении препарата Доцетаксел Сандоз® 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 нейтропии; алопеции; нарушений со стороны ногтей, изменение цвета ногтей, включая онихолизис, одышки, парестезии, дегидратации, слезотечения; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь,
--	---

миалгия.	Дополнительно	пирексия, боли в конечностях, боли в
наблюдались:	слезотечение,	спине, летаргия (сонливость,
конъюнктивит, боль, одышка,		заторможенность, оцепенение),
парестезии, воспаление слизистых		кашель, носовое кровотечение,
оболочек, назофарингит, боли в		головокружение, головная боль,
глотке и гортани, носовое		периферическая нейропатия,
кровотечение,	ринорея,	снижение массы тела.
гриппоподобные заболевания,		По сравнению с пациентами более
кашель, пирексия, озноб, боли в		молодого возраста у пациентов 60 лет
грудной клетке, боли в конечностях,		и старше, получавших комбинацию
боли в спине, костные боли, летаргия		препарата Доцетаксел Сандоз® с
(сонливость, заторможенность,		капецитабином, чаще отмечается
оцепенение), бессонница, эритема,		развитие токсичности 3-4 степени
диспепсия, головная боль, гипестезия.		тяжести.
По сравнению с монотерапией		<i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с</i>
доцетакселом наблюдалось		<i>трастузумабом</i>
увеличение частоты возникновения		У пациентов, получавших
тяжелых побочных реакций.		комбинацию препарата Доцетаксел
<i>Комбинация препарата Доцетаксел</i>		Сандоз® с трастузумабом (по
<i>Сандоз® с цисплатином</i>		сравнению с монотерапией
При применении этой схемы		препаратом Доцетаксел Сандоз®)
химиотерапии по сравнению с		чаще выявлялись тошнота, диарея,
монотерапией препаратом Доцетаксел		запор, боли в животе, нарушения
Сандоз® чаще возникали		вкуса, фебрильная нейтропения,
тромбоцитопения, включая		артралгия, анорексия, токсические
тромбоцитопению 3-4 степени		явления 4 степени тяжести, случаи
тяжести; анемия, включая анемию 3-4		развития сердечной недостаточности,
степени тяжести; тошнота, включая		особенно у пациентов,
тошноту 3-4 степени тяжести; диарея		предварительно получавших
3-4 степени тяжести; анорексия,		антрациклины в качестве

включая диарею 3-4 степени тяжести; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести; стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромоторная нейропатии; алоpecia; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль. <i>Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с преднизолоном или преднизолоном</i> При применении препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с преднизолоном или преднизолоном по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов: анемии, в том числе и 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе и 3-4 степени тяжести;	адьювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3-4 степени тяжести, астения, слабость, алоpecia, поражение ногтей, кожные высыпания, рвота, стоматит и миалгия. Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, боль, одышка, парестезии, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, костные боли, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, эритема, диспепсия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций. <i>Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином или карбоплатином</i> При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще возникали
---	--

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 нарушение вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, слабость, слезотечение. <i>Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином и фторурацилом</i> При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще наблюдались анемия, в том числе и 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; но реже наблюдались инфекции; аллергические реакции;	тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина); реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени нейромоторная нейропатии; алопеция; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль. <i>Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с преднизолоном или преднизонам</i>
---	--

задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алоpecia; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; снижение массы тела. Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.	При применении препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® значительно уменьшалась частота 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 нарушение вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, слабость, слезотечение. <i>Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином и фторурацилом</i> При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще
---	--

	наблюдались анемия, в том числе и 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; но реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия; алоpecia; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; подчеркнутый венозный рисунок; раковые боли; снижение массы тела. Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.
--	--

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Исследования <i>in vitro</i> показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении других лекарственных препаратов, индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных лекарственных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.	Исследования <i>in vitro</i> показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении других лекарственных препаратов, индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных лекарственных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.
При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые препараты из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз (ритонавир) следует соблюдать осторожность.	При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами изофермента CYP3A4 возможно увеличение риска развития его побочных реакций. В случае необходимости одновременного применения доцетаксела с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4
Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом	(кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефадозон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин,

клиренс доцетаксела снижался на 50 %, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента СYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости. <i>In vitro</i> лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и вальпроевая кислота, не влияли на связывание доцетаксела с белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связь с белками плазмы дигитоксина. Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их совместном применении. Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизона была изучена у пациентов с метастатическим раком	вориконазол) следует соблюдать осторожность, требуется коррекция дозы доцетаксела. Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 49 %, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента СYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости. <i>In vitro</i> лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и вальпроевая кислота, не влияли на связывание доцетаксела с белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связь с белками плазмы дигитоксина. Фармакокинетика доцетаксела,
--	--

предстательной железы, несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизона на фармакокинетику доцетаксела. Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50 % по сравнению с монотерапией карбоплатином.	доксорубицина и циклофосфида не изменялась при их совместном применении. Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы, несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизона на фармакокинетику доцетаксела. Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50 % по сравнению с монотерапией карбоплатином.
Особые указания Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара. Следует проводить периодический	Особые указания Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара. <u>Нейтропения</u>

контроль общего анализа крови. При развитии выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® рекомендуется снизить дозу препарата (см. Способ применения и дозы) при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл. В случае получения Г-КСФ пациентами, получающими доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и /или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью назначение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции).	Следует проводить периодический контроль общего анализа крови. При развитии выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® рекомендуется снизить дозу препарата (см. Способ применения и дозы) при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл. В случае получения Г-КСФ пациентами, получающими доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо с профилактической целью назначение Г-КСФ для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении,
---	--

Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. 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 инфузий препарата. Проявления гиперчувствительности, такие как покраснение лица или локализованные кожные реакции, не требуют прерывания введения препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности (снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата Доцетаксел Сандоз® и принятия соответствующих лечебных мероприятий. Повторное использование препарата Доцетаксел Сандоз® у таких пациентов не разрешается. У пациентов, получающих	нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. <u>Реакции гиперчувствительности</u> 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 инфузий препарата. Проявления гиперчувствительности, такие как покраснение лица или локализованные кожные реакции, не требуют прерывания введения препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности (снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата Доцетаксел Сандоз® и принятия соответствующих лечебных мероприятий. Повторное использование препарата Доцетаксел Сандоз® у таких пациентов не
---	--

монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и при высокой активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 1,5 раза превышающей 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, стоматит и астения. В связи с этим функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Доцетаксел Сандоз®. У пациентов с повышенной концентрацией билирубина и/или активностью «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 6 раз превышающей ВГН, препарат Доцетаксел Сандоз® применять не рекомендуется. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими	разрешается. <u>Пациенты с печеночной недостаточностью</u> У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и при высокой активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 1,5 раза превышающей 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, стоматит и астения. В связи с этим функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Доцетаксел Сандоз®. У пациентов с повышенной концентрацией билирубина и/или активностью «печеночных» трансаминаз (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 6 раз превышающей ВГН, препарат Доцетаксел Сандоз® применять не
--	--

препаратами у пациентов с нарушением функции печени. В связи с возможностью задержки жидкости необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выпотом в плевральную полость, перикард или имеющих асцит. При появлении отеков необходимо ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков. При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу нематастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками. У пациентов, получавших Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эрирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, она может быть средней тяжести или тяжелой и	рекомендуется. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени. <u>Задержка жидкости</u> В связи с возможностью задержки жидкости необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выпотом в плевральную полость, перикард или имеющих асцит. При появлении отеков необходимо ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков. <u>Поражение дыхательной системы</u> Сообщалось о случаях развития острого респираторного дистресс-синдрома, интерстициальной пневмонии/пневмонита, интерстициальной легочной болезни, фиброза легких и дыхательной недостаточности, в том числе с летальным исходом. При сопутствующей лучевой терапии также сообщалось о случаях развития радиационного пневмонита. При появлении новых или ухудшении уже существующих симптомов со стороны дыхательной системы
---	--

приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти исходное кардиологическое обследование. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. Во время и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения терапии пациентам обоих полов	пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача, показана симптоматическая терапия. Лечение доцетакселом должно быть приостановлено до выяснения диагноза. Вопрос о возобновлении лечения доцетакселом должен быть решен, исходя из тщательной оценки пользы такого лечения. <u>Лейкемия</u> При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу неметастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками. <u>Сердечная недостаточность</u> В период лечения доцетакселом и в следующий за ним период наблюдения необходимо следить за проявлениями симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). Более высокий риск развития ХСН у пациентов с раком молочной железы с поражением лимфоузлов, получающих химиотерапию по схеме
--	--

необходимо использовать надежные методы контрацепции. Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®. По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию доцетаксел+капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных нежелательных побочных реакций (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 каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей была на $\geq 10\%$ выше, чем у пациентов более молодого возраста, у пациентов 75	ТАС, наблюдается в первый год после завершения лечения. У пациентов, получавших Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эпирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, она может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти исходное кардиологическое обследование. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> Сообщалось о развитии макулярного отека у пациентов, принимающих доцетаксел. При возникновении нарушения зрения пациентам следует пройти полное офтальмологическое обследование. В случае
---	--

лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на $\geq 10\%$ выше, чем у пациентов более молодого возраста. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекции, у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении. В препарате Доцетаксел Сандоз[®] содержится этанол в концентрации 27 объемных % (в 10 мг/мл содержится 0,28 г этанола в пересчете на основное вещество). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией). При применении и приготовлении	диагностирования макулярного отека прием препарата следует прекратить. <u>Необходимость контрацепции</u> Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушать мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы. Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. Во время и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения терапии пациентам обоих полов необходимо использовать надежные методы контрацепции. <u>Нейротоксичность</u> Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз[®].
--	---

растворов препарата Доцетаксел Сандоз® необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию доцетаксел+капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных явлений 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных нежелательных побочных реакций (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 каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей была на $\geq 10\%$ выше, чем у пациентов более молодого возраста, у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на $\geq 10\%$ выше, чем у пациентов более молодого возраста.

	При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекции, у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении. <u>Содержание этанола</u> В препарате Доцетаксел Сандоз[®] содержится этанол в концентрации 27 объемных % (в 10 мг/мл содержится 0,28 г этанола в пересчете на основное вещество). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией). <u>Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом</u> При применении и приготовлении
--	---

	растворов препарата Доцетаксел Сандоз® необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.
--	---

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.В.

