

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТАДоцетаксел Сандоз®

наименование лекарственного препарата

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Австрия

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « 28 05 19 » 20 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Особые указания Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара. <u>Нейтропения</u> Следует проводить периодический контроль общего анализа крови. При развитии выраженной нейтропии (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® рекомендуется	Особые указания Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств, в условиях специализированного стационара. <u>Нейтропения</u> Следует проводить периодический контроль общего анализа крови. При развитии выраженной нейтропии (количество нейтрофилов менее 500/мкл в течение 7 дней и более) во время курса терапии препаратом Доцетаксел Сандоз® рекомендуется

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту	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 тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
химиотерапевтическую схему.	химиотерапевтическую схему. <u>Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта</u> Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нейтропенией, особенно имеющих риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Хотя большинство случаев отмечалось во время первого или второго цикла терапии с применением доцетаксела, энтероколит мог развиваться на любой стадии лечения и мог приводить к летальному исходу в первый же день с начала заболевания. Следует внимательно наблюдать за пациентами для раннего выявления признаков серьезных токсических реакций со стороны ЖКТ.
<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	<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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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, ранее испытывавших реакции гиперчувствительности при применении паклитаксела, существует риск развития реакций гиперчувствительности к доцетакселу, в том числе более тяжелых. Следует осуществлять тщательное наблюдение за такими пациентами во время начала терапии доцетакселом. <u>Пациенты с печеночной недостаточностью</u>	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, ранее испытывавших реакции гиперчувствительности при применении паклитаксела, существует риск развития реакций гиперчувствительности к доцетакселу, в том числе более тяжелых. Следует осуществлять тщательное наблюдение за такими пациентами во время начала терапии доцетакселом. <u>Пациенты с печеночной недостаточностью</u>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 рекомендуется.	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 рекомендуется.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.	В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.
<u>Задержка жидкости</u>	<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.	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>	<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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
стороны дыхательной системы 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.	стороны дыхательной системы 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>Лейкоз</u>	<u>Лейкоз</u>
При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу нематастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного лейкоза требует гематологического наблюдения за пациентками.	При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу нематастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного лейкоза требует гематологического наблюдения за пациентками.
<u>Кардиотоксичность</u>	<u>Кардиотоксичность</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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
пациентов с раком молочной железы с поражением лимфоузлов, получающих химиотерапию по схеме 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 кардиологическое обследование. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Сообщалось о желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда со смертельным	пациентов с раком молочной железы с поражением лимфоузлов, получающих химиотерапию по схеме 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 кардиологическое обследование. Каждые три месяца следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Сообщалось о желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда со смертельным

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
исходом), у пациенток, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом. Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.	исходом), у пациенток, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом. Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.
<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 диагностирования макулярного отека прием препарата следует прекратить.	<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 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	<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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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®. <u>Пациенты пожилого возраста</u> 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	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®. <u>Пациенты пожилого возраста</u> 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела 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. Однако различий по эффективности терапии в сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность,	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, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела 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. Однако различий по эффективности терапии в сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея 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.	оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея 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.
<u>Содержание этанола</u>	<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).	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>	<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	При применении и приготовлении растворов препарата Доцетаксел Сандоз® необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. <i>Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы</i> При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижения 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 неoadъювантной химиотерапии. Если ответ является минимальным	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. <i>Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы</i> При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижения 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 неoadъювантной химиотерапии. Если ответ является минимальным

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
после нескольких циклов неoadъювантной химиотерапии или болезнь прогрессирует, в любой момент необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. 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.	после нескольких циклов неoadъювантной химиотерапии или болезнь прогрессирует, в любой момент необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. 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.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО "Сандоз"



Слизкова К. Ш.