



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доцетаксел 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 № 4

100820

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	Побочное действие Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко

Старая редакция	Новая редакция
очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных). <u>Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)</u> <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> очень часто: обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-СКФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений 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	(<1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <u>Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)</u> <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> очень часто: обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-СКФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (<500 клеток/мкл) также составляет 7 дней; фебрильная нейтропения, инфекции; часто: тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови <500/мкл;

Старая редакция	Новая редакция
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: тяжелая тромбоцитопения;</i> <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> <i>очень часто: аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала инфузии и бывают легко или умеренно выраженными («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> <i>часто: тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления</i>	тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения <100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией <50000/мкл и анемией (гемоглобин <11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин <8 г/дл). <i>нечасто: тяжелая тромбоцитопения.</i> <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> <i>очень часто: аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии доцетаксела и бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам, сыпь в сочетании с зудом и без него, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб);</i> <i>часто: тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления</i>

Старая редакция	Новая редакция
и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание. очень часто: 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	и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание. очень часто: обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и

Старая редакция	Новая редакция
гиперпигментацией, болью и онихолизисом; алоpecia; <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 алоpecia; <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто</i>: тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит; <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; <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>	гиперпигментацией, болью и онихолизом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа); алоpecia. <i>часто</i>: тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом. <i>нечасто</i>: тяжелая алоpecia. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто</i>: тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит; <i>часто</i>: тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения; <i>нечасто</i>: тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.

Старая редакция	Новая редакция
<i>часто:</i> повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в плазме крови (более чем в 2,5 раза превышающее ВГН); <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>очень часто:</i> легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения; и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений; <i>часто:</i> тяжелые нейросенсорные реакции и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести); <i>нечасто:</i> тяжелое нарушение вкусовых ощущений; При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то	<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто:</i> повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>очень часто:</i> легкие или умеренно выраженные нейросенсорные реакции: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения, и нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений; <i>часто:</i> тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3-4 степени тяжести); <i>редко:</i> тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима

Старая редакция	Новая редакция
лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня). <u>Нарушения со стороны сердца</u> часто: нарушения сердечного ритма; нечасто: сердечная недостаточность; <u>Нарушения со стороны сосудов</u> часто: повышение или снижение артериального давления, кровотечение <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> очень часто: одышка; часто: тяжелая одышка; <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> очень часто: миалгия; часто: артралгия. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> очень часто: астения, включая тяжелую; генерализованный и локализованный болевой синдром,	дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня). <u>Нарушения со стороны сердца</u> часто: нарушения сердечного ритма; нечасто: сердечная недостаточность. <u>Нарушения со стороны сосудов</u> часто: повышение или снижение артериального давления, кровотечение. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> очень часто: одышка; часто: тяжелая одышка. <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> очень часто: миалгия; часто: артралгия. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u>

Старая редакция	Новая редакция
включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную полость, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами снижения артериального давления; <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,	<i>очень часто:</i> астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную полость, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения артериального давления; <i>часто:</i> реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляющиеся в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи,

Старая редакция	Новая редакция
включая боли в грудной клетке некардиального генеза, тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м², медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м², а медиана времени до обратного развития задержки жидкости – 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м², а без проведения премедикации – 489,7 мг/м²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.	флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза, тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м², медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м², а медиана времени до обратного развития задержки жидкости – 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м², а без проведения премедикации –

Старая редакция	Новая редакция
<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	489,7 мг/м²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии. <i>Доцетаксел в комбинации с другими препаратами</i> <i>Доцетаксел в комбинации с доксорубицином</i> При применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином, по сравнению с монотерапией доцетакселом 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

Старая редакция	Новая редакция
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> 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,	тяжелого; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии, нейросенсорных и нейромоторных реакций, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении. <i>Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)</i> При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией доцетакселом 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,

Старая редакция	Новая редакция
энтероколита, миелодиспластического синдрома. Дополнительно наблюдались: перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алоpecia (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатические отеки,	тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; алоpecia (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея,

Старая редакция	Новая редакция
периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких нежелательных явлений разрешились в период наблюдения. <i>Доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с трастузумабом (схема AC TH)</i> При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Доцетаксел Сандоз® чаще возникали алоpecia; 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	астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких НР разрешились в период наблюдения. <i>Доцетаксел в комбинации с капецитабином</i> При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие НР со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия); артралгии; тяжелой тромбоцитопении и анемии; гипербилирубинемии; ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией); но более редкое развитие тяжелой нейтропении; алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолиз; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии.

Старая редакция	Новая редакция
наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже встречалась нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. 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	Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение массы тела. По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию доцетаксела с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести. <i>Доцетаксел в комбинации с трастузумабом</i> У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом (по сравнению с монотерапией доцетакселом), чаще

Старая редакция	Новая редакция
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, 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.	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 миалгия. Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, боли в костях, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема,

Старая редакция	Новая редакция
<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 миалгия. Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, боль, одышка, парестезии, воспаление слизистых	диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых НР. <i>Доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением доцетаксела в комбинации с трастузумабом (схема AC TH)</i> Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих НР: чаще наблюдались алоpecia, 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

Старая редакция	Новая редакция
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 тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); анемия,	степени тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно наблюдались бессонница, повышение концентрации креатинина в крови. <i>Комбинация доцетаксела с цисплатином или карбоплатином</i> При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести;

Старая редакция	Новая редакция
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; 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>	реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести; инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, нейросенсорная и, в меньшей степени, нейромоторная нейропатии; алоpecia; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе и 3-4 степени тяжести; боль. <i>Комбинация доцетаксела с преднизолоном или преднизолоном</i> При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном для лечения метастатического кастрационно-

Старая редакция	Новая редакция
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>резистентного рака предстательной железы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, значительно уменьшалась частота возникновения НР: анемии, в том числе 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; нейросенсорных и нейромоторных реакций; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушение вкуса и сердечная недостаточность.</i> Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение. При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном для лечения <i>метастатического гормоно-</i>

Старая редакция	Новая редакция
Комбинация препарата Доцетаксел Сандоз® с цисплатином и фторурацилом 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);	чувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести), приливы крови к кожным покровам (в том числе ≥ 3 степени тяжести), импотенция (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анорексия, бессонница (в том числе ≥ 3 степени тяжести), головная боль, головокружение, нарушение зрения, одышка (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кашель, инфекции верхних дыхательных путей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), диарея (в том числе ≥ 3 степени тяжести), стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, рвота (в том числе ≥ 3 степени тяжести), повышение активности АЛТ, изменение ногтей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), сыпь, боль в костях (в том числе ≥ 3 степени

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Применение в постмаркетинговом периоде</u> <u>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</u> очень редко: острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией.	тяжести), генерализованная боль, артралгия, миалгия, учащенное мочеиспускание, летаргия (в том числе ≥ 3 степени тяжести), гриппоподобные симптомы, астения, повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости. <i>Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом</i> При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; но реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; нейросенсорные и нейромоторные реакции; миалгия;

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> Сообщалось о случаях угнетения костномозгового кроветворения и других гематологических нежелательных реакциях. Сообщалось о случаях развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>	алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела. Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений. Данные, полученные при применении препарата после его регистрации <u>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</u> нечасто: острый миелоидный лейкоз

Старая редакция	Новая редакция
<i>редко</i>: анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко; <i>частота неизвестна</i>: сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел у пациентов, у которых ранее отмечались реакции гиперчувствительности на паклитаксел.	и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением. <i>частота неизвестна</i>: вторичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных новообразований.
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>редко</i>: судороги и преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> Редко: слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него; <i>очень редко</i>: случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным	<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических НР. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью. <u>Нарушения со стороны иммунной</u>

Старая редакция	Новая редакция
образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие нарушения зрения («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях кистозного отека макулы. <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> <i>редко:</i> случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов. <u>Нарушения со стороны сосудов</u> Редко: венозные тромбоэмболические	<u>системы</u> <i>редко:</i> анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко; <i>частота неизвестна:</i> сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на паклитаксел. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>редко:</i> судороги и преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> <i>редко:</i> слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него; <i>очень редко:</i> случаи обструкции слезного канала, приводящие к

Старая редакция	Новая редакция
осложнения и инфаркт миокарда; <i>частота неизвестна</i>: у пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>редко</i>: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении лучевой терапии — редкие случаи радиационного пневмонита. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>редко</i>: дегидратация как следствие развития реакций со стороны	чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях кистозного отека макулы. <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> <i>редко</i>: случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов. <u>Нарушения со стороны сердца и</u>

Старая редакция	Новая редакция
желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции; <i>частота неизвестна</i>: сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>очень редко</i>: гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> кожная красная волчанка, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (в некоторых случаях в развитие этих	<u>сосудов</u> <i>редко</i>: венозные тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда; <i>частота неизвестна</i>: у пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>редко</i>: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения – редкие случаи радиационного пневмонита. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>

Старая редакция	Новая редакция
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. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания; <i>частота неизвестна:</i> сообщалось о случаях стойкой алопеции.	<i>редко:</i> дегидратация как следствие развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции; <i>частота неизвестна:</i> сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом.
<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>редко:</i> феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких; <i>частота неизвестна:</i> после введения доцетаксела в другое место	<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>очень редко:</i> гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>очень редко:</i> случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые

Старая редакция	Новая редакция
наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации).	кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез). Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфостаз. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания;
<u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u>	частота неизвестна: сообщалось о случаях стойкой алопеции.
Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.	<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u>
<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u>	редко: феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, дегидратация, отек легких;
Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса: гипонатриемии, главным образом в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией; гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанных с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, диареей.	частота неизвестна: после введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции

Старая редакция	Новая редакция
	в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев, ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов. <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомagneмии и гипокальциемии, обычно связанных с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей.

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 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	Особые указания <u>Нейтропения</u> Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию доцетакселом. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии доцетакселом рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500/мкл. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF),

Старая редакция	Новая редакция
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 химиотерапевтическую схему.	фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапию по схеме TCF.
<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	У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла), при применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC для уменьшения риска развития

Старая редакция	Новая редакция
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.	осложнённой нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.
<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	<u>Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта</u> Рекомендуется соблюдение осторожности у пациентов с нейтропенией, особенно при риске развития желудочно-кишечных осложнений. Развитие энтероколита возможно на протяжении всего лечения. Энтероколит может привести к смерти даже в первый день своего развития. Пациенты должны тщательно мониториться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел «Побочное действие»).

Старая редакция	Новая редакция
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> 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	<u>Реакции гиперчувствительности</u> С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут развиваться в течение самых первых минут инфузии препарата, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у

Старая редакция	Новая редакция
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	пациентов, получавших премедикацию. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение доцетакселом. У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела. <u>Кожные реакции</u> При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел «Побочное действие»). При применении доцетаксела сообщалось о развитии тяжелых

Старая редакция	Новая редакция
препаратами у пациентов с нарушением функции печени.	кожных реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический
<u>Задержка жидкости</u>	эпидермальный некролиз и острый
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.	генерализованный экзантематозный пустулез. Пациенты должны быть информированы о симптомах и признаках этих серьезных кожных реакций и находиться под наблюдением врача. В случае развития серьезных кожных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии доцетакселом.
<u>Поражение дыхательной системы</u>	<u>Пациенты с печеночной</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.	<u>недостаточностью</u> У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных
При появлении новых или ухудшении уже существующих симптомов со	эффектов, таких как сепсис,

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.	желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м².
<u>Лейкоз</u> При применении комбинации препарата Доцетаксел Сандоз® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу неметастатического операбельного РМЖ риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидного лейкоза требует гематологического наблюдения за пациентками.	Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии доцетакселом. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы >6 ВГН, не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.
<u>Кардиотоксичность</u> В период лечения доцетакселом и в следующий за ним период наблюдения необходимо следить за проявлениями симптомов	В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения

Старая редакция	Новая редакция
хронической сердечной недостаточности (ХСН). Более высокий риск развития ХСН у 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	доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени. <u>Задержка жидкости</u> Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков показано ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков. <u>Вторичные злокачественные образования</u> При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных злокачественных новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак

Старая редакция	Новая редакция
функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Сообщалось о желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда со смертельным 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.	почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии. <u>Кардиотоксичность</u> У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что

Старая редакция	Новая редакция
<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	позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба. У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае

Старая редакция	Новая редакция
месяцев после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы.	диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).
Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.	<u>Пациенты пожилого возраста</u>
Во время и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения терапии пациентам обоих полов необходимо использовать надежные методы контрацепции.	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 НР 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НР и ранней отмены лечения вследствие развития НР.
<u>Нейротоксичность</u>	Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела
Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®.	с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.
<u>Пациенты пожилого возраста</u>	У пациентов 65 лет и старше,
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	получавших лечение препаратом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на $\geq 10\%$ больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоно-чувствительного рака предстательной железы (STAMPEDE) 296 пациентов (из 545) были в возрасте 65 лет и старше, а 48 пациентов были в возрасте 75 лет или старше. Сообщения о НР с повышенной частотой (по меньшей мере на 10 %) среди пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами отсутствуют. В небольшой подгруппе пациентов в возрасте 75 лет и старше наблюдалась тенденция к более частым НР по сравнению с более молодыми пациентами. Сообщается о

Старая редакция	Новая редакция
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, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея 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	повышенной частоте возникновения (по меньшей мере на 10 %) нейтропении, анемии, диареи, одышки и инфекций верхних дыхательных путей у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Оценка причинно-следственной связи данных НР с лечением не проводилась. Однако различий по эффективности терапии при 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, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет,

Старая редакция	Новая редакция
алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).	получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.
<u>Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом</u>	<u>Необходимость контрацепции</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.	Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доцетакселом необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения доцетакселом и в течение не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии и следует порекомендовать до начала лечения произвести консервацию спермы.
<i>Неoadьювантная химиотерапия рака молочной железы</i>	Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно
При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadьювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение	

Старая редакция	Новая редакция
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 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	сообщить об этом своему лечащему врачу. <u>Нейротоксичность</u> Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®. <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, печеночной недостаточностью и эпилепсией). Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему. Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.

Старая редакция	Новая редакция
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.	<u>Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом</u> Препарат Доцетаксел Сандоз® является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора препарата на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой. <u>Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы</u> При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и

Старая редакция	Новая редакция
	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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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"



Припорова А.А.