



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 № 6

050321

Дата внесения Изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Рак молочной железы (РМЖ). Адьювантная терапия. • Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом): - операбельный РМЖ с поражением регионарных	Показания к применению <i>Рак молочной железы (РМЖ).</i> <i>Адьювантная и неоадьювантная терапия.</i> Адьювантная терапия. • Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином

Старая редакция	Новая редакция
лимфоузлов; - операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет); - операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорибицин и циклофосфамид с	и циклофосфамидом): - операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов; - операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет); • операбельный РМЖ с

Старая редакция	Новая редакция
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®). • 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	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®). • 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

Старая редакция	Новая редакция
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).	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	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) • Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого

Старая редакция	Новая редакция
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;	при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Доцетаксел Сандоз® в монотерапии). • Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с цисплатином, препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии).
Рак яичников • метастатический рак яичников в качестве терапии 2-й линии при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии; Рак головы и шеи	Рак яичников • метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (препарат Доцетаксел Сандоз® в монотерапии, терапия 2-ой линии). Рак головы и шеи

Старая редакция	Новая редакция
• неоперабельный местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве индукционной терапии; Рак предстательной железы • метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизонам); Рак желудка • метастатический рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения (в комбинации с цисплатином и фторурацилом),	• местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия); <i>Рак предстательной железы</i> • метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном); • метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (препарат Доцетаксел Сандоз® в комбинации с антиандрогенной терапией (ААТ) с преднизолоном или преднизолоном или без преднизона или преднизолона). <i>Рак желудка (аденокарцинома)</i> • метастатическая аденокарцинома желудка, включая аденокарциному зоны пищеводно-желудочного перехода (препарат Доцетаксел

Старая редакция	Новая редакция
в качестве терапии 1-й линии.	Сандоз® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-й линии).
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	Способ применения и дозы Лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара. Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости, всем пациентам, получающим препарат Доцетаксел Сандоз® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации см. ниже), в случае отсутствия 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 1 день до введения Доцетаксел Сандоз®.

Старая редакция	Новая редакция
лечение преднизолоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения доцетаксела.	У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения Доцетаксел Сандоз®. У пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы независимо от одновременного использования преднизона или преднизолона, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения Доцетаксел Сандоз®.
Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).	Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Доцетаксел Сандоз® вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3

Старая редакция	Новая редакция
<u>Рак молочной железы (РМЖ)</u> При адъювантной терапии неметастатического операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и без поражения регионарных лимфоузлов, 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	недели. <u>Рак молочной железы (РМЖ)</u> <i>Адъювантная терапия</i> При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® - 75 мг/м² через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) каждые 3 недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»). При адъювантной терапии пациентов с операбельным РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы Доцетаксел Сандоз®: • <i>Химиотерапия по схеме АС TH:</i> - АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.

Старая редакция	Новая редакция
мг/м² с последующим введением циклофосфамида (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 ТН): - АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфамида (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. <i>Неoadъювантная терапия</i> Для проведения неoadъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел Сандоз®: - АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением	- 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. <i>Неoadъювантная терапия</i> Для проведения неoadъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным РМЖ рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел Сандоз®: - АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. <i>Местно-распространенный или метастатический РМЖ</i> При местно-распространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии доцетаксел 75 мг/м² применяется в комбинации с доксорубицином 50 мг/м²; в качестве терапии 2-й линии рекомендуемая доза доцетаксела в монотерапии - 100 мг/м². Для комбинации Доцетаксел Сандоз® плюс трастузумаб рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® - 100 мг/м² каждые 3 недели с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная внутривенная инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания внутривенной инфузии

Старая редакция	Новая редакция
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.	трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе применения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба. При комбинации с капецитабином рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² каждые 3 недели, а капецитабина - 1250 мг/м² внутрь два раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2-х недель с последующим однонедельным перерывом. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела см. инструкцию по применению капецитабина.
<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	<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

Старая редакция	Новая редакция
мг/мл/мин в течение 30-60 минут). Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м². <u>Метастатический рак яичников</u> Для 2-й линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели. <u>Рак предстательной железы</u> Рекомендуемая доза доцетаксела - 75 мг/м² 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон назначают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.	мг/мл/мин) в течение 30-60 минут. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м². <u>Метастатический рак яичников</u> Для 2-й линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели в монотерапии. <u>Рак предстательной железы</u> <i>Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы</i> Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м² 1 раз в три недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки. <i>Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы</i>

Старая редакция	Новая редакция
	Для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в течение 6 циклов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 10 мг внутрь ежедневно.
<u>Рак желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального соединения</u> Для лечения рака желудка рекомендуемая доза доцетаксела - 75 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	<u>Рак желудка (аденокарцинома)</u> Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1-3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила 750 мг/м²/сутки в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели.

Старая редакция	Новая редакция
соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. коррекция дозы) с профилактической целью показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).	Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и адекватную гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее «Коррекция доз при химиотерапии») с профилактической целью показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).
<u>Рак головы и шеи</u>	<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 1-часовой инфузии цисплатина (75 мг/м²) в 1-й день и последующей 24-часовой непрерывной инфузией фторурацила (750 мг/м²) в течение	Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться адекватная гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие доцетаксел, получали антибиотики с профилактической целью. <i>Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 местно-распространенного плоскоклеточного нерезектабельного рака головы и шеи (с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата доцетаксела - 75 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день с последующей 0,5-3-часовой инфузией цисплатина (100 мг/м²) и с последующей непрерывной инфузией фторурацила (1000 мг/м²) 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 премедикацию противорвотными	Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Доцетаксел Сандоз® - 75 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м²/сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия <i>Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией</i> Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического

Старая редакция	Новая редакция
средствами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развития нейтропенических инфекций антибиотиками.	излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Доцетаксел Сандоз® составляет 75 мг/м² в виде однократной внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м² (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила 1000 мг/м²/сутки с 1 по 4-й день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациенты должны получить химиолучевую терапию. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.
<u>Коррекция дозы</u> <u>Общие принципы</u> Доцетаксел должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития фебрильной	<u>Коррекция доз при химиотерапии</u> <u>Общие рекомендации</u> Доцетаксел Сандоз® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500/мкл. В случае развития

Старая редакция	Новая редакция
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.	фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов $<500/\text{мкл}$ длительностью более одной недели, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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. <i>Комбинированная терапия, включающая Доцетаксел Сандоз®, для лечения РМЖ</i>
<i>Адьювантная терапия рака молочной железы</i> Пациентам с неметастатическим раком молочной железы, получающим адьювантную терапию доцетакселом в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом, рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, у	<i>Адьювантная терапия рака молочной железы</i> Пациентам с раком молочной железы, получающим адьювантную терапию препаратом Доцетаксел Сандоз® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС), с целью первичной профилактики

Старая редакция	Новая редакция
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-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.	рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, во всех последующих циклах необходимо снизить дозу доцетаксела до 60 мг/м². У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м². <i>Доцетаксел Сандоз® в химиотерапевтической схеме АС Т</i> При операбельном и местно-распространенном РМЖ после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Доцетаксел Сандоз® в схеме АСТ должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м². <i>Доцетаксел Сандоз® в химиотерапевтической схеме АС ТН</i> При операбельном и местнораспространенной РМЖ после

Старая редакция	Новая редакция
<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 токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м². <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	эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Доцетаксел Сандоз® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м² до 75 мг/м². Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации и при необходимости применять Г-КСФ. В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу препарата в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м² до 75 мг/м². Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба. <i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с капецитабином</i> Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом

Старая редакция	Новая редакция
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 рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для снижения риска осложненной	Доцетаксел Сандоз® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Доцетаксел Сандоз® в комбинации с капецитабином при первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0 - 1 степени, 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 тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0 - 1 степени, затем лечение препаратом Доцетаксел Сандоз® возобновляется в дозе 55 мг/м². При любом последующем развитии токсичности или развитие любой токсичности 4 степени тяжести

Старая редакция	Новая редакция
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>	введение препарата Доцетаксел Сандоз® должно быть прекращено. <i>Комбинированная терапия, включающая Доцетаксел Сандоз®, при немелкоклеточном раке легкого</i> <i>Доцетаксел Сандоз® 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 (комбинация с цисплатином) или до 75000/мкл (комбинация с карбоплатином), или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м². Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

Старая редакция		Новая редакция
Токсичность	Коррекция режима дозирования	<i>Доцетаксел Сандоз® в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи</i> Пациенты, получающие Доцетаксел Сандоз® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ. Если, несмотря на прием Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела снижают с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Доцетаксел Сандоз® с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени дозу препарата Доцетаксел Сандоз® снижают с 75 мг/м² до 60 мг/м².
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 доцетаксела на 20 %	

Старая редакция	Новая редакция								
	Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов $>1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $>100000/\text{мкл}$. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить. <i>Рекомендации по коррекции доз при развитии токсичности у пациентов, получающих Доцетаксел Сандоз® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)</i> <table> <tr> <th>Токсичность</th><th>Коррекция режима дозирования</th></tr> <tr> <td>Диарея 3 степени тяжести</td><td>Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел Сандоз® на 20 %</td></tr> <tr> <td>Диарея 4 степени тяжести</td><td>Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Доцетаксел Сандоз® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение</td></tr> <tr> <td>Стоматит/мукозит 3 степени тяжести</td><td>Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах</td></tr> </table>	Токсичность	Коррекция режима дозирования	Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел Сандоз® на 20 %	Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Доцетаксел Сандоз® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение	Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах
Токсичность	Коррекция режима дозирования								
Диарея 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел Сандоз® на 20 %								
Диарея 4 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозы препарата Доцетаксел Сандоз® и ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить лечение								
Стоматит/мукозит 3 степени тяжести	Первый эпизод: уменьшить дозу ФУ на 20 % Повторный эпизод: прекратить только прием ФУ во всех последующих курсах								

Старая редакция	Новая редакция	
		Третий эпизод: уменьшить дозу препарата Доцетаксел Сандоз® на 20 %
	Стоматит/мукозит 4 степени тяжести	Первый эпизод: прекратить только прием ФУ при последующих циклах Повторный эпизод: уменьшить дозу доцетаксела на 20 %
	Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по их применению. У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых развилась осложненная нейтропения (включая пролонгированную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию), во всех последующих циклах с профилактической целью рекомендуется применение Г-КСФ (например, с 1 по 15 день цикла). <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	
	<u>Особые группы пациентов</u> <i>Дети</i> Безопасность и эффективность доцетаксела у детей не изучена.	

Старая редакция	Новая редакция
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	Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения доцетаксела при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес до 18 лет. Доцетаксел не применялся у детей по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и рак головы и шеи, за исключением малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II). <i>Пациенты пожилого возраста</i> Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению доцетаксела у лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации доцетаксела с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25% (см. инструкцию по применению капецитабина). <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i>

Старая редакция	Новая редакция
препаратами дозу (в т.ч. коррекцию дозы), способ применения необходимо подбирать согласно инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств.	Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м². У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (> 1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (>6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (>1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (>2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (>1

Старая редакция	Новая редакция
<u>Приготовление раствора для инфузий</u> Доцетаксел Сандоз[®], концентрат для приготовления раствора для инфузий, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов	ВГН). У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. В настоящее время отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени. При применении доцетаксела у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел «Особые указания»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. <u>Приготовление инфузионного раствора</u> Доцетаксел Сандоз[®], концентрат для приготовления раствора для инфузий, не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <u>Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)</u>	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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <u>Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)</u>

Старая редакция	Новая редакция
<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; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и со смертельным исходом; тромбоцитопения <100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с	<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; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и с летальным исходом; тромбоцитопения <100000/мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией

Старая редакция	Новая редакция
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 и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.</i>	<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 и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии.</i>

Старая редакция	Новая редакция
<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. <i>очень часто:</i> обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа); алопеция. <i>часто:</i> тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей	<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. <i>очень часто:</i> обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа); алопеция. <i>часто:</i> тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей

Старая редакция	Новая редакция
десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом. <i>нечасто: тяжелая алопеция.</i>	десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом. <i>нечасто: тяжелая алопеция.</i>
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто: тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит;</i> <i>часто: тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения;</i> <i>нечасто: тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.</i>	<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>очень часто: тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит;</i> <i>часто: тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения;</i> <i>нечасто: тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.</i>
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто: повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.</i>	<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> <i>часто: повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.</i>

Старая редакция	Новая редакция
<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 дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения	<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>очень часто:</i> легко или умеренно выраженная периферическая сенсорная нейропатия: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения, нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений; <i>часто:</i> тяжелая периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия (3-4 степени тяжести), в некоторых случаях (2%) требующие прекращения лечения. <i>редко:</i> тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения

Старая редакция	Новая редакция
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 астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.	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 астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза.

Старая редакция	Новая редакция
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, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке	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, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены; резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Доцетаксел в комбинации с другими препаратами</i>	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. <u><i>Доцетаксел в комбинации с другими препаратами</i></u>

Старая редакция	Новая редакция
<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 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,	<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 тяжелого; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии, периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений ритма; повышения

Старая редакция	Новая редакция
концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.	активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.
<i>Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)</i>	<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, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %)	При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: инфекции, нейтропенические инфекции, анемия, нейтропения (в том числе фебрильная нейтропения), тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, анорексия, нарушение вкусовых ощущений, периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия, обморок, сонливость, конъюнктивит, повышенное слезотечение, аритмия, «приливы» крови, артериальная гипотензия, флебит, лимфатический отек, периферический отек, кашель, тошнота, стоматит, рвота, диарея,

Старая редакция	Новая редакция
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, астения, лимфатические отеки, периферические отеки, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких НР разрешились в период наблюдения.	запор, боль в животе, алоpecia, поражение ногтей, поражение кожи, миалгия, артралгия, аменорея, астения, лихорадка в отсутствие инфекции, увеличение/снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60 %) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести. Дополнительно наблюдались: колит, энтерит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром, аритмии всех степеней тяжести, артериальная гипотензия всех степеней тяжести, застойная сердечная недостаточность. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной

Старая редакция	Новая редакция
<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;	недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; острый лейкоз (1 случай); алоpecia (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), аменорея, астения, лимфатический отек, периферический отек, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких НР разрешились в период наблюдения. <i>Доцетаксел в комбинации с капецитабином</i> При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином наблюдались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: стоматит, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, сухость в полости рта, ладонно-подошвенный синдром, алоpecia, изменения ногтей, изменения цвета ногтей, онихолиз, дерматит, эритематозная сыпь, астения, лихорадка, повышенная утомляемость, слабость, боль в

Старая редакция	Новая редакция
алопеции; нарушений со стороны ногтей, включая онихолиз; астении; миалгии; снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, 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>	конечностях, летаргия, болевой синдром, нарушение вкусовых ощущений, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, анорексия, снижение аппетита, обезвоживание, снижение массы тела, повышенное слезотечение, миалгия, артралгия, боль в спине, отеки нижних конечностей, боль в горе, одышка, кашель, носовое кровотечение, кандидоз ротовой полости, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия. 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 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,	У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом, отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: астения, повышенная утомляемость, воспаление слизистой оболочки, лихорадка, болевой синдром, летаргия, боль в грудной клетке, гриппоподобное состояние, озноб, алоpecia, изменение ногтей, сыпь, эритема, периферический отек, увеличение массы тела, лимфатический отек, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, диспепсия, парестезия, головная боль, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, фебрильная нейтропения или нейтропенический сепсис, назофарингит, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, кашель, одышка, боль в области глотки и гортани, носовое кровотечение, ринорея, слезотечение, конъюнктивит, анорексия, бессонница, токсическое поражение ногтей.
--	--

Старая редакция	Новая редакция
заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия. По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых НР.	По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых НР.
Чаше отмечались нежелательные реакции 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. <i>Доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением доцетаксела в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)</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	Чаше отмечались нежелательные реакции 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. <i>Доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением доцетаксела в комбинации с трастузумабом (схема АС ТН)</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

Старая редакция	Новая редакция
тошноту 3-4 степени тяжести; стоматит; рвота; диарея; запор; анорексия; боли в животе; повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; миалгия; поражение ногтей; артралгия; инфекции 3-4 степени тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно наблюдались бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.	тошноту 3-4 степени тяжести; стоматит/фарингит; изменение вкусовых ощущений, рвота; диарея; запор; анорексия; боли (в том числе спастические) в животе; повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; гипербилирубинемия; миалгия; изменение ногтей; артралгия; инфекции с нейтропенией 3-4 степени тяжести; сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно наблюдались бессонница, повышение концентрации креатинина в крови, повышенная утомляемость, нерегулярные менструации, «приливы» крови к кожным покровам, слезотечение, диспепсия/изжога, головная боль, одышка, увеличение

Старая редакция	Новая редакция
Комбинация доцетаксела с цисплатином или карбоплатином 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; реакции в месте введения. Однако	массы тела, снижение массы тела, лихорадка (без нейтропении), боль в костях, болевой синдром, конъюнктивит, головокружение, предобморочное состояние, ладонно-подошвенный синдром, носовое кровотечение, сухость кожи, кашель, ринит, озноб, реакция в месте введения препарата, сухость во рту, тахикардия (в том числе синусовая), артериальная гипотензия. Комбинация доцетаксела с цисплатином или карбоплатином 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; рвота; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; запор; реакции в месте

Старая редакция	Новая редакция
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-резистентного рака предстательной железы, по сравнению с	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, периферическая сенсорная и, в меньшей степени, периферическая моторная нейропатия; алоpecia; астения и миалгия. Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе 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-резистентного рака предстательной железы, по сравнению с

Старая редакция	Новая редакция
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. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение. При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР:	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; периферической сенсорной и моторной нейропатии; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингита; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушение вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, повышенная утомляемость, слезотечение, изменение ногтей. При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизолоном для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Старая редакция	Новая редакция
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 тяжести), генерализованная боль, артралгия, миалгия, учащенное мочеиспускание, летаргия (в том числе ≥ 3 степени тяжести),	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), эректильная дисфункция (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 тяжести), генерализованная боль, артралгия, миалгия, учащенное

Старая редакция	Новая редакция
гриппоподобные симптомы, астения, повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости.	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. При применении доцетаксела в комбинации с <i>преднизолоном</i> или <i>преднизоном</i> и <i>антиандрогенной терапией</i> для лечения <i>метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы</i> наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести), диабет (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анорексия, бессонница (в том числе ≥ 3 степени тяжести), сенсорная нейропатия (в том числе ≥ 3 степени тяжести), головная боль, головокружение, нарушение зрения, артериальная гипотензия, одышка (в том числе ≥ 3 степени

Старая редакция	Новая редакция
<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	тяжести), кашель, инфекции верхних дыхательных путей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), фарингит, диарея (в том числе ≥ 3 степени тяжести), стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, рвота (в том числе ≥ 3 степени тяжести); алоpecia (в том числе ≥ 3 степени тяжести), изменения ногтей (в том числе ≥ 3 степени тяжести), сыпь, миалгия, летаргия (в том числе ≥ 3 степени тяжести), гриппоподобные симптомы, астения, задержка жидкости, повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, гипокальциемия, гипофосфатемия (в том числе ≥ 3 степени тяжести), гипокалиемия. <i>Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом</i> При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались нейтропения, анемия, в том числе 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в

Старая редакция	Новая редакция
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 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	том числе 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; миалгия; алоpecia; 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, запор, желудочно-кишечное кровотечение, боль (в том числе спастическая) в животе,

Старая редакция	Новая редакция
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> <i>нечасто</i>: острый миелоидный лейкоз 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	нарушение вкуса, осязания и обоняния. Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений. Данные, полученные при пострегистрационном применении препарата <u>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</u> <i>частота неизвестна</i>: вторые первичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому и рак почки, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторых первичных новообразований. Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами

Старая редакция	Новая редакция
вторичных новообразований. <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 системы</u> редко: анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко; частота неизвестна: сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на	и/или облучением. <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 системы</u> редко: анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко; частота неизвестна: сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел у пациентов, у которых ранее имели место реакции гиперчувствительности на

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	паклитаксел. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> <i>редко</i>: судороги или 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 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.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях кистозного отека макулы.	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>	<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.	<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 сосудов</u>	<u>Нарушения со стороны сердца и сосудов</u>
<i>редко:</i> венозные тромбозмболические 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.	<i>редко:</i> венозные тромбозмболические 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>	<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>
<i>редко:</i> острый респираторный	<i>редко:</i> острый респираторный

Старая редакция	Новая редакция
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.	дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения – редкие случаи радиационного пневмонита.
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <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.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> очень редко: гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.	<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> очень редко: гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> очень редко: случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые 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	<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> очень редко: случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые 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

Старая редакция	Новая редакция
сопутствующие заболевания; <i>частота неизвестна</i>: сообщалось о случаях стойкой алопеции. <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 наблюдалось возникновение реакции 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>	сопутствующие заболевания; <i>частота неизвестна</i>: сообщалось о случаях стойкой алопеции. <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>редко</i>: дегидратация, отек легких; <i>частота неизвестна</i>: после введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции 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>

Старая редакция	Новая редакция
Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанных с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей.	Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанных с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей. Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли, иногда с летальным исходом. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> Сообщалось о случаях развития миозита при применении доцетаксела.
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	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

Старая редакция	Новая редакция
химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении ($<500/\text{мкл}$ 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 $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции).	химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении ($<500/\text{мкл}$ 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 $\geq 1500/\text{мкл}$. В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции).

Старая редакция	Новая редакция
Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапию по схеме ТСФ. У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла), при применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме ТАС для уменьшения риска развития 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.	Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапию по схеме ТСФ. У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла), при применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме ТАС для уменьшения риска развития 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.

Старая редакция	Новая редакция
<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 мониторироваться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел «Побочное действие»).	<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 мониторироваться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел «Побочное действие»).
<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	<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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.	паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.
<u>Кожные реакции</u>	<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 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 кожных реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый 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.	При применении доцетаксела сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый 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.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Пациенты с печеночной 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 эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым	<u>Пациенты с печеночной 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 эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым

Старая редакция	Новая редакция
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. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения 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>	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. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения 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>

Старая редакция	Новая редакция
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 почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии.	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 почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии. <u>Синдром лизиса опухоли</u> Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли при приеме доцетаксела после первого или второго цикла (см. Побочное действие). Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (например, пациенты с нарушением

Старая редакция	Новая редакция
<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.	функции почек, гиперурикемией, объемной опухолью, быстрым прогрессированием) должны находиться под тщательным наблюдением. До начала лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию и провести лечение, направленное на снижение повышенного уровня мочевой кислоты. <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.

Старая редакция	Новая редакция
Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.	Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что 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.	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	<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

Старая редакция	Новая редакция
обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).	обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).
<u>Пациенты пожилого возраста</u>	<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 НР 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НР и ранней отмены лечения вследствие развития НР.	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.
Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.	Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.
У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота	У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота

Старая редакция	Новая редакция
изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоночувствительного 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	изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на ≥ 10 % больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было. Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоночувствительного 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
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, получающие эту комбинацию,	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, получающие эту комбинацию,

Старая редакция	Новая редакция
нуждаются в тщательном наблюдении. <u>Необходимость контрацепции</u> 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. Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. <u>Нейротоксичность</u>	нуждаются в тщательном наблюдении. <u>Необходимость контрацепции</u> 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. Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу. <u>Нейротоксичность</u>

Старая редакция	Новая редакция
Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®.	Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз®.
<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, печеночной недостаточностью 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, печеночной недостаточностью и эпилепсией).
Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.	Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.
Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.	Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.
<u>Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом</u>	<u>Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом</u>
Препарат Доцетаксел Сандоз® является противоопухолевым	Препарат Доцетаксел Сандоз® является противоопухолевым

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижения полного или частичного	<u>Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
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 химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства с последующей гормональной терапией у женщин с	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 химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства с последующей гормональной терапией у женщин с

Старая редакция	Новая редакция
положительным статусом эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов. У больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.	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.