

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доцетаксел Сандоз, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доцетаксел.

Каждый мл концентрата содержит 10 мг доцетаксела.

Каждый флакон 2 мл содержит 20 мг доцетаксела.

Каждый флакон 8 мл содержит 80 мг доцетаксела.

Каждый флакон 16 мл содержит 160 мг доцетаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Доцетаксел Сандоз показан к применению у взрослых.

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная и неоадъювантная терапия

Адъювантная терапия

- Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел Сандоз в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):
 - операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;

- операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным 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 опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел Сандоз в комбинации с трастузумабом (схема AC TH)).

Неoadъювантная 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 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)

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого 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 при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (препарат Доцетаксел Сандоз в монотерапии, терапия 2-ой линии).

Рак головы и шеи

- Местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

Рак предстательной железы

- Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизоном или преднизолоном);
- Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (препарат Доцетаксел Сандоз в комбинации с антиандрогенной терапией (ААТ) с преднизоном или преднизолоном или без преднизона или преднизолона).

Рак желудка (аденокарцинома)

- Метастатическая аденокарцинома желудка, включая аденокарциному зоны пищеводно-желудочного перехода (препарат Доцетаксел Сандоз в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-й линии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 препарата Доцетаксел Сандоз.

У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения препарата 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 препарата Доцетаксел Сандоз.

Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Режим дозирования

Рак молочной железы (РМЖ)

Адьювантная терапия

При адьювантной 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 доксорубина (50 мг/м²) и циклофосфида (500 мг/м²) каждые 3 недели (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адьювантной терапии пациентов с операбельным РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы Доцетаксел Сандоз:

Химиотерапия по схеме АС ТН:

- АС (циклы 1–4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5–8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:
 - цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):
 - день 1 – трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза);
 - день 2 – доцетаксел 100 мг/м²;
 - день 8 и 15 – трастузумаб 2 мг/кг;
 - циклы 6–8:

день 1 – доцетаксел 100 мг/м² и трастузумаб 2 мг/кг;

день 8–15 – трастузумаб 2 мг/кг;

через 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неoadъювантная терапия

Для проведения неоадъювантной 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 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.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

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 трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе применения трастузумаба см. общую характеристику лекарственного препарата трастузумаб.

При комбинации с капецитабином рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² каждые 3 недели, а капецитабин – 1250 мг/м² внутрь 2 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. общую характеристику лекарственного препарата капецитабин.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м², сразу после него введение цисплатина 75 мг/м² в течение 30 – 60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30 – 60 минут.

Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 .

Метастатический рак яичников

Для 2-й линии терапии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы рекомендованная доза Доцетаксел Сандоз составляет 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Доцетаксел Сандоз составляет 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в течение 6 циклов. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка (аденокарцинома)

Для лечения пациентов с аденокарциномой желудка рекомендуемая доза препарата Доцетаксел Сандоз составляет 75 мг/м^2 в виде однократной внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 – 3 ч (оба препарата только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию фторурацила $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в течение 5 суток. Лечение повторяется каждые 3 недели. 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).

Рак головы и шеи

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.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Доцетаксел Сандоз – 75 мг/м² в виде однократной 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.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического 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-х 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. общие характеристики этих лекарственных препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Доцетаксел Сандоз должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥ 1500 /мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов < 500 /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 мг/м² до 75 мг/м² и/или с 75 мг/м² до 60 мг/м². Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м², лечение следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая Доцетаксел Сандоз, для лечения РМЖ

Адъювантная терапия рака молочной железы

Пациентам с раком молочной железы, получающим адъювантную терапию препаратом Доцетаксел Сандоз в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС), с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, во всех последующих циклах необходимо снизить дозу доцетаксела до 60 мг/м^2 . У пациенток, у которых развился стоматит 3 или 4 степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2 .

Доцетаксел Сандоз в химиотерапевтической схеме АС Т

При операбельном и местно-распространенном РМЖ после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадъювантной терапии по схеме АС Т необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Доцетаксел Сандоз в схеме АС Т должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 .

Доцетаксел Сандоз в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном и местнораспространенном РМЖ после 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/м^2 до 75 мг/м^2 .

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/м^2 до 75 мг/м^2 . Для коррекции дозы трастузумаба см. общую характеристику лекарственного препарата трастузумаб.

Доцетаксел Сандоз в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Доцетаксел Сандоз см. общую характеристику лекарственного препарата капецитабин. 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 развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение препарата Доцетаксел Сандоз должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая Доцетаксел Сандоз, при немелкоклеточном раке легкого

Доцетаксел Сандоз в комбинации с цисплатином или карбоплатином

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. общую характеристику лекарственного препарата цисплатин.

Доцетаксел Сандоз в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

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. Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

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

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 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. общие характеристики этих лекарственных препаратов.

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).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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. общую характеристику лекарственного препарата капецитабин).

Пациенты с нарушением функции печени

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) >1,5 верхней границы нормы (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 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 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей не изучена. 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).

Способ применения

Препарат Доцетаксел Сандоз вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к доцетакселу или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- количество нейтрофилов в периферической крови $<1500/\text{мкл}$;
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность и период кормления грудью.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию доцетакселом. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов, ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении ($<500/\text{мкл}$ 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). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапию по схеме TCF.

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 осложненной 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.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

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 4.8).

Реакции гиперчувствительности

С целью выявления развития реакций гиперчувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут развиваться в течение самых первых минут инфузии препарата, поэтому при его введении необходимо иметь лекарственные средства и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Есть сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, таких как выраженное снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко летальных анафилактических реакций у пациентов, получавших премедикацию. Развитие реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующей терапии. Пациентам, перенесшим тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение доцетакселом.

У пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел в анамнезе, возможно развитие потенциально летальной реакции гиперчувствительности при введении доцетаксела.

Кожные реакции

При применении доцетаксела наблюдалась локализованная эритема конечностей (ладоней и ступней) с отеком и последующим шелушением (ладонно-подошвенный синдром) (см. раздел 4.8).

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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 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.

Задержка жидкости

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков показано ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

Вторичные злокачественные образования

При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препара-

тами, 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.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли при приеме доцетаксела после первого или второго цикла (см. раздел 4.8). Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (например, пациенты с нарушением 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.

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубин или эпирубин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца следует контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Более подробно см. общую характеристику лекарственного препарата трастузумаб.

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (иногда с летальным исходом) (см. раздел 4.8).

Рекомендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось

о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и у пациента должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет, у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию доцетаксел + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением нежелательных реакций (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.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на $\geq 10\%$ 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 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, заторможен-

ность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет встречались на $\geq 10\%$ чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции

Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 2 месяцев после окончания терапии.

Мужчинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 4 месяцев после окончания химиотерапии.

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушить мужскую фертильность. Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

Женщинам в случае наступления беременности во время лечения доцетакселом следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел Сандоз.

Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadъювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после достижения полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому проведение адъювантной химиотерапии не обосновано для больных, достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неoadъювантной химиотерапии.

Если ответ является минимальным после нескольких циклов неoadъювантной химиотерапии или болезнь прогрессирует, в любой момент необходимо рассмотреть альтернативный

режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. Послеоперационная адъювантная терапия для этих пациентов состоит из завершения запланированной химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства с последующей гормональной терапией у женщин с положительным статусом эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов. У больных раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит этанол

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 (беременных женщин и женщин, кормящих грудью, пациентов с заболеваниями печени, печеночной недостаточностью и эпилепсией).

Также следует принимать во внимание возможное влияние этанола на центральную нервную систему.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Этанол, содержащийся в данной лекарственной форме, может изменять действие других лекарственных препаратов.

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении других лекарственных препаратов, индуцирующих, ингибирующих или метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении подобных лекарственных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами изофермента CYP3A4 возможно увеличение риска развития его побочных реакций. В случае необходимости одно-

временного применения доцетаксела с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефадозон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) следует соблюдать осторожность, требуется коррекция дозы доцетаксела.

Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 49 %, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента CYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости.

In vitro лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и вальпроевая кислота, не влияли на связывание доцетаксела с белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связь с белками плазмы дигитоксина.

Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфида не изменялась при их совместном применении.

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизона на фармакокинетику доцетаксела.

Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50 % по сравнению с монотерапией карбоплатином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется избегать наступления беременности и зачатия ребенка, а также немедленно информировать лечащего врача, если это произойдет.

В связи с генотоксическим действием доцетаксела женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 2 месяцев после окончания терапии.

Мужчинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 4 месяцев после окончания химиотерапии.

Беременность

Данные о применении доцетаксела при беременности отсутствуют. Применение препарата Доцетаксел Сандоз при беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли доцетаксел с грудным молоком. Применение препарата Доцетаксел Сандоз в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушать мужскую фертильность. Поэтому мужчинам перед началом лечения доцетакселом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат применяется в условиях стационара. Специальных исследований не проводилось. Однако развитие нежелательных реакций со стороны нервной системы и органа зрения, а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакций и внимания. В связи с этим не рекомендуется во время лечения препаратом Доцетаксел Сандоз управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко (<1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить не-возможно).

Монотерапия (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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 <50000/мкл и анемией (гемоглобин <11 г/дл), в том числе и с тяжелой анемией (гемоглобин <8 г/дл)
	Нечасто	Тяжелая тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	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)

	Часто	Тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением артериального давления и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезающие после прекращения внутривенной инфузии и проведения соответствующей терапии
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Легко или умеренно выраженная периферическая сенсорная нейропатия: парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения, нейромоторные реакции, главным образом, проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений
	Часто	Тяжелая периферическая сенсорная нейропатия и периферическая моторная нейропатия (3–4 степени тяжести), в некоторых случаях (2 %) требующие прекращения лечения
	Редко	Тяжелое нарушение вкусовых ощущений
При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 1 до 741 дня).		
Нарушения со стороны сердца	Часто	Нарушения сердечного ритма
	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение или снижение артериального давления, кровотечение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка
	Часто	Тяжелая одышка

Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит
	Часто	Тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в животе, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения
	Нечасто	Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	В некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание.	
	Очень часто	Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа); алопеция
	Часто	Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом

	Нечасто	Тяжелая алопеция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия
	Часто	Артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Задержка жидкости: сообщалось о 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
	Часто	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 некардиального генеза, тяжелые формы задержки жидкости.
У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м ² , медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м ² , а медиана времени до обратного развития задержки жидкости – 16,4 недели		

(от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м², а без проведения премедикации – 489,7 мг/м²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

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 активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

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, запор, боль в животе, алопеция, 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 миелодный 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 недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; острый лейкоз (1 случай); алопеция (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.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином наблюдались следующие НР всех степеней тяжести: стоматит, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, сухость в полости рта, ладонно-подошвенный синдром, алопеция, изменения ногтей, изменения цвета ногтей, онихолизис, дерматит, эритематозная сыпь, астения, лихорадка, повышенная утомляемость, слабость, боль в 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 горле, 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.

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом, отмечались следующие НР всех степеней тяжести: астения, повышенная утомляемость, воспаление слизистой оболочки, лихорадка, болевой синдром, летаргия, боль в грудной клетке, гриппоподобное состояние, озноб, алопеция, изменение ногтей, сыпь, эритема, периферический отек, увели-

чение 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.

По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновения тяжелых НР.

Чаще отмечались НР 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.

Доксорубин и циклофосфамид с последующим применением доцетаксела в комбинации с трастузумабом (схема АС TH)

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих НР: чаще наблюдались алоpecia, анемия, включая анемию 3–4 степени тяжести; тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4 степени тяжести; тошнота, включая тошноту 3–4 степени тяжести; стоматит/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 увеличение частоты 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 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 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; алопеция; астения и миалгия.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции, в том числе 3–4 степени тяжести; боль.

Комбинация доцетаксела с преднизолоном или преднизоном

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, значительно уменьшалась частота возникновения НР: анемии, в том числе 3–4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе 3–4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; 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 преднизоном для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести), «приливы» крови к кожным покровам (в том числе ≥ 3 степени тяжести), эректильная дисфунк-

ция (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), гриппоподобные симптомы, астения, повышение температуры тела (в том числе ≥ 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости.

При применении доцетаксела в комбинации с *преднизолоном или преднизоном и антианδροгенной терапией для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы* наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе ≥ 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе ≥ 3 степени тяжести), 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 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.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации, по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались нейтропения; анемия, в том числе 3–4 степени тяжести; тромбоцитопения, в 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; алопеция; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела; запор; желудочно-кишечное кровотечение; боль (в том числе спастическая) в животе; нарушение вкуса, осязания и обоняния.

Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.

Данные, полученные при пострегистрационном применении доцетаксела

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	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 и/или облучением
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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.	
Нарушения со стороны иммунной системы	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 паклитаксел
Нарушения метаболизма и питания	Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомagneмии и гипокальциемии, обычно связанных с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей. Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли, иногда с летальным исходом.	
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Судороги или преходящая потеря сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него
	Очень редко	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
У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях кистозного отека макулы.		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Редко	Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов
	Редко	Инфаркт миокарда

Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом, сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию, иногда с летальным исходом
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Венозные тромбоэмболические осложнения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Острый респираторный 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
Желудочно-кишечные нарушения	Редко	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
	Частота неизвестна	Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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 эк-

		зантематозный пустулез). Сообщалось о развитии изменений, подобных склеродермии, которым обычно предшествовал периферический лимфостаз. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие лекарственные препараты и сопутствующие заболевания
	Частота неизвестна	Сообщалось о случаях стойкой алопеции
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Сообщалось о случаях развития миозита при применении доцетаксела.	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев, ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Редко	Дегидратация, отек легких
	Частота неизвестна	После введения доцетаксела в другое место наблюдалось возникновение реакции в месте предшествующего введения (возникновение кожной реакции в месте предшествующей экстравазации)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Телефон: +374 10 20 05 05, +374 96 22 05 05

E-mail: info@ampra.am; vigilance@pharm.am

www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеется незначительное количество сообщений о передозировке. Основными проявлениями передозировки являлись подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Лечение

В настоящее время антидот к доцетакселу неизвестен. В случае передозировки пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно быстрее назначить Г-

КСФ. При необходимости проводится симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

Код АТХ: L01CD02.

Механизм действия

Доцетаксел – противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Стабилизирует тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках.

Фармакодинамические эффекты

Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Активен в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве *p*-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Клиническая эффективность

Эффективность доцетаксела была доказана в клинических исследованиях при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, рак яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 4 мин, 36 мин и 11,1 ч, соответственно.

Абсорбция

После однократной инфузии доцетаксела в дозе 100 мг/м² средние значения максимальной концентрации доцетаксела в плазме крови (C_{max}) составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) 4,6 мкг·ч/мл.

Распределение

Средние значения для общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %.

Доцетаксел более чем на 95% связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация и элиминация

В течение 7 дней доцетаксел выводится почками и кишечником после окисления трет-бутиловой эфирной группы с участием цитохрома P450 (6 % и 75 % от введенной дозы, соответственно). Приблизительно 80 % препарата, выводимого кишечником, обнаруживается в течение 48 ч в виде основного неактивного метаболита и 3 менее значимых неактивных метаболитов, и в очень незначительном количестве – в неизмененном виде. Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

Возраст и пол

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

Печеночная недостаточность

У пациентов с признаками незначительно выраженных нарушений функции печени (активность АЛТ и АСТ в 1,5 раза выше ВГН в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы $\geq 2,5$ ВГН) общий клиренс снижается на 27 % по сравнению со средним показателем.

Задержка жидкости

Клиренс доцетаксела не меняется у пациентов с легкой или умеренной задержкой жидкости; сведений о клиренсе препарата у пациентов с выраженной задержкой жидкости нет.

Комбинированная терапия

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме крови.

Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосамида не изменялись при их одновременном применении.

Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела ($C_{\max}$, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии.

Фармакокинетический профиль цисплатина, вводимого вскоре после инфузии доцетаксела, не отличается от такового при введении одного цисплатина.

Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном.

Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- полисорбат 80,
- макрогол 300,
- лимонная кислота безводная,
- этанол 96 %.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 2 мл, 8 мл или 16 мл во флакон из бесцветного стекла типа I (Евр. Ф.), укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевой крышкой с пластиковым откидным колпачком.

Вторичная упаковка

По 1, 5 или 10 флаконов объемом 2 мл, 8 мл или 16 мл вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. Флакон с растворителем в комплект упаковки не входит.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом

Препарат Доцетаксел Сандоз является противоопухолевым препаратом. Как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора препарата на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой. Приготовление инфузионного раствора

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

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

Необходимый объем концентрата доцетаксела для приготовления инфузионного раствора, 10 мг/мл, в соответствии с требуемой дозой в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой, и вводится в мешок для инфузий или флакон с 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации доцетаксела не более 0,74 мг/мл (введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы). Полученный инфузионный раствор следует перемешать путем медленного переворачивания мешка для инфузий или флакона. Полученный раствор следует использовать в течение 4 ч (включая 1- часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

Республика Казахстан

ТОО «Сандоз Казахстан», 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, д. 95;

Телефон: +7 (727) 258 10 48.

Республика Армения

ООО «Фарм Эталон Плюс»

2210, Республика Армения, Котайкская область, 19-ая ул. Аринджа, 11;

Телефон: +374 11 550051

В случае возникновения вопросов обращаться на адрес электронной почты adverse.event.russia@sandoz.com для Российской Федерации и на адрес электронной почты patient.safety.cis@sandoz.com для других стран.

Для претензий по качеству обращаться на адрес электронной почты complaint.eaeu@sandoz.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Доцетаксел Сандоз доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>