

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2018 жылғы “25” мамырдың  
№ N015213, N015216 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Доцетаксел-Келун-Казфарм**

**Саудалық атауы**

Доцетаксел-Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Доцетаксел

**Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 20 мг/мл немесе 80 мг/4 мл концентрат

**Құрамы**

1 мл концентрат (бір құтының) ішінде:

*белсенді зат* – сусыз доцетаксел 20 мг (20 мг/мл)

*қосымша заттар*: сусыз лимон қышқылы, сусыз этанол, полисорбат 80

4 мл концентрат (бір құтының) ішінде:

*белсенді зат* – сусыз доцетаксел 80 мг (80 мг/4 мл)

*қосымша заттар*: сусыз лимон қышқылы, сусыз этанол, полисорбат 80

**Сипаттамасы**

Түссіз немесе бозғылт-сары түсті сұйықтық

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар. Ісікке қарсы препараттар. Өсімдік тектес алкалоидтар. Таксандар. Доцетаксел.

АТХ коды L01CD02

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

*Сіңуі*

Доцетакселдің кинетикасы дозаға байланысты емес және жартылай шығарылу кезеңі, сәйкесінше, 4 мин., 36 мин. және 11,1 сағатқа тең  $\alpha$ ,  $\beta$

және  $\gamma$  фазаларындағы үшкомпартаментті фармакокинетикалық үлгіге сәйкес келеді. Соңғы фазасы, бір жағынан, доцетакселдің шеткері компартаменттен біршама баяу шығарылуымен жүзеге асады.

#### *Тарауы*

100 мг/м<sup>2</sup> дозаны бір сағаттық инфузиямен енгізгеннен кейін плазмада, 4,6 сағ.мкг/мл-ге тең қисық астындағы сәйкес келетін ауданмен (AUC), 3,7 мкг/мл-ге тең орташа ең жоғары концентрацияға жетті. Қанығу сатысындағы жалпы клиренстің және таралу көлемінің орташа көрсеткіштері, сәйкесінше, 21 л/сағ./м<sup>2</sup> және 113 л болды. Жалпы клиренс көрсеткішінде жекелей аралық ауытқушылық 50%-ға жуықты құрады. Доцетакселдің 95%-дан астамы плазма ақуыздарымен байланысқа түседі.

#### *Шығарылуы*

R450 цитохромы арқылы терт-бутил-эфир тобының тотығуынан кейін доцетаксел 7 күн ішінде несеппен және нәжіс массаларымен бірге шығарылды, олардан енгізілген радиоактивтіліктің (<sup>14</sup>C-доцетаксел), сәйкесінше, 6%-ы және 75%-ы табылды. Нәжіс массаларынан табылған радиоактивтіліктің 80%-ы алғашқы 48 сағат ішінде белсенді емес негізгі бір метаболит және белсенді емес қосымша 3 метаболит түрінде, сондай-ақ өзгеріске ұшырамаған дәрілік заттың өте аз мөлшері түрінде бөлініп шықты.

#### ***Ерекше қауым***

##### *Жасы мен жынысы*

Доцетакселдің фармакокинетикасы пациенттің жасына және жынысына байланысты емес.

##### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуын (қалыптың жоғарғы шегі  $\geq 2,5$  болатын сілтілік фосфатаза деңгейі кезінде АЛТ, АСТ қалыптың жоғарғы шегі  $\geq 1,5$ ) көрсететін клиникалық зертханалық талдау көрсеткіштерімен пациенттердің аздаған санында жалпы клиренсі орта есеппен 27%-ға төмендеді. Доцетакселдің клиренсі ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі сұйықтық іркілісінде өзгерген жоқ, іркілістің ауыр түрі бар пациенттер жөнінде деректер жоқ.

Біріктіріп тағайындағанда доцетаксел доксорубициннің клиренсіне және доксорубицинолдың (доксорубициннің метаболиті) плазмалық деңгейіне ықпалын тигізбейді. Доцетакселдің, доксорубициннің және циклофосфамидтің фармакокинетикалық параметрлері оларды бір мезгілде тағайындаған кезде өзгерген жоқ.

Капецитабин доцетакселдің фармакокинетикасына (ең жоғарғы концентрация  $C_{max}$  және қисық астындағы аудан AUC) әсер еткен жоқ және доцетаксел капецитабиннің маңызды метаболиті 5`-ДФУР (5`-DFUR) фармакокинетикасына әсер еткен жоқ.

Цисплатинмен біріктірілген емді қолданғанда доцетакселдің клиренсі монотерапияда байқалған клиренске ұқсас болды. Доцетаксел инфузиясынан кейін көп ұзамай енгізілген цисплатиннің

фармакокинетикалық бейіні цисплатинмен монотерапияда байқалған бейінге ұқсас болды.

Ауқымды ісіктері бар пациенттерге доцетакселді, цисплатинді және 5-фторурацилді біріктіріп тағайындау осы дәрілік заттардың бірде-біреуінің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Преднизонның дексаметазонмен стандартты премедикациямен бірге тағайындалатын доцетакселдің фармакокинетикасына ықпалы байқалған жоқ.

Преднизонның доцетаксел фармакокинетикасына ықпалы анықталған жоқ.

### **Фармакодинамикасы**

Доцетаксел тубулиннің тұрақты микротүтікшелерге бірігуіне мүмкіндік бере отырып, эсер ететін және олардың ажырауына кедергі жасайтын ісікке қарсы препарат болып табылады, ол бос тубулин мөлшерінің айқын төмендеуіне әкеледі. Доцетакселдің микротүтікшелерге бірігуі протофиламенттер мөлшерін өзгертпейді.

Жасушаларда доцетаксел жасушалардың функциясы үшін өмірлік маңызды митозда және интерфазада таптырмайтын микротүтікшелік тізбекті үзеді.

Доцетаксел ісік жасушаларының әртүрлі желілеріне қатысты, ал клоногенділік тестілерінде ісіктің жаңа белсенділенген жасушаларына қатысты цитоуытты. Доцетаксел жасушаларда ұзақ уақыт болатын жасушаішілік жоғары концентрацияларға жетеді. Бұдан басқа, доцетакселдің, дәрілік полирезистенттілік генімен реттелетін экспрессиялайтын р-глюкопротеиннің шамадан тыс дәрежесінде, жасушалардың жекелеген (бәрінің емес) желілеріне қатысты белсенділік танытатыны анықталды. Доцетаксел кестеге тәуелді емес және адамдағы өршіген трансплантацияланған ісіктерге қатысты кең ауқымда ісікке қарсы белсенділігі бар.

### **Қолданылуы**

*- сүт безінің обыры*

Доцетаксел препаратының доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктірілімі лимфалық түйіндері зақымданған және зақымданбаған, сүт безінің операбельді обыры бар пациенттерді адьювантты емдеуге арналған.

Лимфалық түйіндері зақымданбаған сүт безінің операбельді обыры бар пациенттерде тек сүт безінің обыры ерте сатыдағы алғашқы емді халықаралық критерийге сай химиятерапияны ала алатын пациенттерге ғана адьювантты емді жүргізу керек.

Доцетакселдің доксорубицинмен біріктірілімі бұрын осындай жағдайға қатысты цитоуытты ем қабылдамаған, сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.

Доцетаксел монотерапия ретінде тиімді емес цитоуытты емнен кейін сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обыры бар пациенттерді

емдеуге арналған. Бұдан бұрынғы химиялық емдеуге антрациклин немесе алкилденген препарат қамтылуы тиіс.

Доцетакселдің трастузумабпен біріктірілімі бұдан бұрын метастаздарға қатысты химиялық ем қабылдамаған, HER-2 экспрессиясы жоғары, сүт безінің обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.

Доцетакселдің капецитабинмен біріктірілімі тиімді емес цитоуытты емнен кейін сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обыры бар пациенттерді емдеуге арналған. Бұдан бұрынғы химиялық емдеуге антрациклин қамтылуы тиіс.

*- өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры*

Доцетаксел бұдан бұрынғы тиімді емес химиялық емнен кейін өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.

Доцетакселдің цисплатинмен біріктірілімі бұрын осындай жағдайға қатысты химиялық ем жүргізілмеген, өкпенің операбельді емес жергілікті - таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.

*- қуық асты безінің обыры*

Доцетакселдің преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімі қуық асты безінің метастаздық гормонға төзімді обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.

*- асқазанның аденокарциномасы*

Доцетакселдің цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілімі метастаздарға қатысты алдын ала химиялық ем қабылдамаған, асқазанның метастаздық аденокарциномасы, соның ішінде гастро-эзофагеальді бөлімінің аденокарциномасы бар пациенттерді емдеуге арналған.

*- бас пен мойын обыры*

Доцетакселдің цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілімі бас пен мойынның жергілікті таралған жайпақжасушалы обыры бар пациенттерді бастапқы емдеуге арналған.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Доцетакселді қолдану цитоуытты химиялық емдеумен мамандандырылған бөлімдермен шектелуі тиіс.

Доцетаксел пациентке цитоуытты химиялық ем жөніндегі білікті, кұзыретті дәрігердің бақылауымен ғана енгізілуі тиіс.

*Ұсынылатын дозасы*

Сүт безінің обырында, өкпенің ұсақ жасушалы емес обырында, асқазанның обырында, бас пен мойын обырында премедикация 3 күн бойы күніне 16 мг доза (яғни 8 мг-ден күніне 2 рет) дексаметазон сияқты пероральді кортикостероидты препаратты тағайындау болып табылады, егер қарсы көрсетілімдері жоқ болса, премедикацияға Доцетакселді енгізуден 1 күн бұрын кіріседі. Профилактика мақсатында гематологиялық уыттылықтың

даму қаупін ең төменге жеткізу үшін гранулоцитарлы колониястимуляциялаушы факторды (Г-КСФ) қолдануға болады.

Простата обырында преднизонды немесе преднизолонды бір мезгілде қолданатын болғандықтан, премедикацияның ұсынылатын режимі Доцетакселмен инфузиядан 12 сағат, 3 сағат және 1 сағат бұрын ішілетін 8 мг дексаметазонды құрайды.

Доцетакселді әрбір 3 апта сайын бір сағаттық инфузиямен енгізеді.

#### *Сүт безінің обыры*

Зақымданған және зақымданбаған лимфалық түйіндері бар сүт безінің операбельді обырын адьювантты емдеу үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды,  $50 \text{ мг/м}^2$  доксорубициннен және  $500 \text{ мг/м}^2$  циклофосфамидтен кейін 1 сағаттан соң, әрбір 3 апта сайын, 6 цикл бойы (ДДЦ режимі) енгізіледі («Емдеу кезінде дозаны түзетуді» қараңыз).

Сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обыры бар пациенттерді емдеу үшін монотерапия ретінде Доцетакселдің ұсынылатын дозасы  $100 \text{ мг/м}^2$  құрайды. Алғашқы желілік емді жүргізу үшін,  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетакселді доксорубицинмен ( $50 \text{ мг/м}^2$ ) біріктіріп енгізеді.

Трастузумабпен біріктірілімінде Доцетакселдің ұсынылатын дозасы әрбір 3 апта сайын  $100 \text{ мг/м}^2$  құрайды, мұндайда трастузумаб апта сайын енгізіледі. Доцетакселдің алғашқы инфузиясы трастузумабтың алғашқы дозасынан кейін келесі күні тағайындалады. Доцетакселдің кейінгі дозаларын, егер бұдан бұрын трастузумаб дозасының жағымдылығы жақсы болса, трастузумабпен инфузия аяқталысымен енгізеді. Трастузумабтың дозаларын және енгізу тәсілін трастузумабтың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

Капецитабинмен біріктірілімінде Доцетакселдің әрбір 3 апта сайын ұсынылатын дозасы  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды, капецитабинмен біріктірілімінде 2 апта бойы, әрі қарай апталық үзіліспен, күніне екі рет  $1250 \text{ мг/м}^2$  (тамақтанудан кейін 30 минут ішінде) құрайды. Капецитабиннің дозасын дене бетінің ауданын есепке ала отырып есептеуді капецитабиннің медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығынан қараңыз.

#### *Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры*

Бұрын химиялық ем қабылдамаған және өкпенің ұсақ жасушалы емес обырына қатысты емделіп жүрген пациенттер үшін ұсынылатын дозалау режимі  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел болып табылады, осыдан кейін тікелей 30-60 минут ішінде  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатин қолданылады. Платинаға негізделген, тиімді емес, алдын ала жүргізілетін химиялық емдеуден кейін монотерапия ретінде емдеу үшін ұсынылатын доза  $75 \text{ мг/м}^2$ -ге тең.

#### *Қуық асты безінің обыры*

Доцетакселдің ұсынылатын дозасы әрбір 3 апта сайын бір сағаттық инфузиямен  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды. Преднизон немесе преднизолон пероральді түрде, күніне 2 рет, үздіксіз 5 мг-ден тағайындалады.

#### *Асқазанның аденокарциномасы*

Доцетакселдің ұсынылатын дозасы бір сағаттық инфузиямен  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды, әрі қарай  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатинмен 1-3 сағаттық инфузияға ұласады (екі инфузия да тек бірінші күні), содан кейін цисплатинмен инфузия аяқталған сәттен бастап 5 күн бойы үздіксіз 24 сағаттық инфузиямен күніне  $750 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацил қолданылады. Емдеуді әрбір 3 апта сайын қайталайды. Цисплатинді енгізумен байланысты антиэметикалық дәрілермен премедикация және тиісті гидратация жүргізу қажет. Профилактика мақсатында гематологиялық уыттылықтың даму қаупін төмендету үшін Г-КСФ қолданған жөн (сондай-ақ емдеу кезінде дозаны Түзетуді де қараңыз).

#### *Бас пен мойын обыры*

Антиэметикалық препараттармен премедикация және тиісті гидратация (цисплатинді енгізгенге дейін және кейін) жүргізген жөн. Г-КСФ профилактикасын гематологиялық уыттылық қаупін азайту үшін пайдалануға болады.

- Әрі қарай бастапқы химиятерапияға ұласатын сәулелі химиялық емдеу:

Бас пен мойынның операбельді емес, жергілікті таралған жалпақжасушалы обырын (БМЖЖО) бастапқы ем үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы бір сағаттық инфузияда  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды, одан кейін алғашқы күні 1 сағат бойы  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатинді енгізеді, содан кейін үздіксіз инфузиямен 5 күн бойы күніне  $750 \text{ мг/м}^2$  доза 5-фторурацилді енгізеді. Бұл сызбаны әрбір 3 апта сайын 4 цикл ішінде қайталайды. Химиялық емнен кейін сәуле емін жүргізген жөн.

- Әрі қарай бастапқы химиятерапияға ұласатын сәулелі химиялық емдеу:

Бас пен мойынның жергілікті таралған (техникалық тұрғыдан резектабельді емес, хирургиялық емдеу ықтималдығы болмашы және ағзаны сақтау мақсатында) жалпақжасушалы обыры (БМЖЖО) бар пациенттерді бастапқы емдеу үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы алғашқы күні бір сағаттық венаішілік инфузияда  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды, оның ізінше 30 минуттан бастап 3 сағатқа дейін  $100 \text{ мг/м}^2$  цисплатинді енгізеді, содан кейін бірінші күннен төртінші күнді қоса үздіксіз инфузиямен күніне  $1000 \text{ мг/м}^2$  доза 5-фторурацил енгізеді. Осы сызбаны әрбір 3 апта сайын 3 цикл бойы қайталайды. Химиялық емдеуден кейін ізінше химиялық-сәуле емі тағайындалуы тиіс.

Цисплатиннің және 5-фторурацилдің дозаларын өзгертуді препараттарды медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтардан қараңыз.

#### *Емдеу кезінде дозаны түзету:*

Доцетакселді нейтрофилдер саны  $\geq 1.500$  жасуша/ $\text{мм}^3$  болған кезде қолдану керек.

Доцетакселмен емделу кезінде 1 аптадан астам уақыт бойы нейтрофилдер саны  $< 500$  жасуша/ $\text{мм}^3$  болатын фебрильді нейтропения, ауыр немесе жинақталған тері реакциялары немесе ауыр шеткері невропатия дамыған жағдайда Доцетаксел дозасы  $100 \text{ мг/м}^2$ -ден  $75 \text{ мг/м}^2$ -ге дейін және/немесе

75 мг/м<sup>2</sup>-ден 60 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендетілуі тиіс. Егер 60 мг/м<sup>2</sup> дозада жоғарыда аталған реакциялар қайтпаса, емдеуді тоқтатқан жөн.

#### *Сүт безі обырының адьювантты емі*

Сүт безінің обырына қатысты Доцетакселмен, доксорубицинмен және циклофосфамидпен (ДЦ) адьювантты ем қабылдаған пациенттер жағдайында Г-КСФ жәрдемімен алғашқы профилактика қажеттілігін екішеген жөн. Фебрильді нейтропениясы және/немесе нейтропениялық инфекциясы бар науқастар үшін Доцетаксел дозасын барлық келесі циклдерде 60 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендеткен жөн.

3 немесе 4 дәрежедегі стоматит жағдайында дозаны 60 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендету керек.

#### *Цисплатинмен біріктіру*

Бұдан бұрынғы емдеу курсы кезінде Доцетакселдің бастапқы дозасы 75 мг/м<sup>2</sup> тең болатын, цисплатинмен біріктірілген және тромбоциттер саны 25.000 жасуша/мм<sup>3</sup>-ден азды құрайтын пациенттер үшін, сондай-ақ фебрильді нейтропениясы немесе ауыр гематологиялық емес уыттылығы бар пациенттер үшін Доцетакселдің дозасын кейінгі циклдерде 65 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендеткен жөн. Цисплатиннің дозасын түзетуді препараттың медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулығынан қараңыз.

#### *Капецитабинмен біріктіру*

- капецитабиннің дозасын өзгертуді капецитабиннің медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

- капецитабинмен біріктірілген Доцетакселмен келесі емдеу сәтінде персистирлейтін, 2 дәрежедегі уыттылықтың алғашқы белгілерінде, емдеуді уыттылық 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше кейінге қалдыра тұрған жөн; емдеуді бастапқы дозаның 100%-ын қолдана отырып қайта жаңғыртады.

- емдеудің кез келген сатысында 2 дәрежедегі уыттылық қайталап дамығанда немесе 3 дәрежедегі уыттылық алғаш пайда болғанда, емдеуді уыттылық 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше кейінге қалдыра тұрған жөн, содан кейін Доцетакселмен емдеуді 55 мг/м<sup>2</sup> дозаны қолдана отырып қайта жаңғыртады.

- уыттылықтың кез келген кейінгі көріністерінде немесе уыттылықтың 4 дәрежесінде Доцетаксел енгізуді тоқтатқан жөн.

Трастузумабтың дозасын өзгертуді препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

#### *Цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктіру*

Егер Г-КСФ қолданылуына қарамастан, фебрильді нейтропения, ұзаққа созылған нейтропения немесе нейтропениямен байланысты инфекциялар орын алса, Доцетакселдің дозасын 75 мг/м<sup>2</sup>-ден 60 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендеткен жөн. Егер асқынған нейтропения көріністері жалғасса, Доцетакселдің дозасын 60-тан 45 мг/м<sup>2</sup>-ға дейін төмендету керек. 4 дәрежедегі тромбоцитопения жағдайында Доцетакселдің дозасын 75-тен 60 мг/м<sup>2</sup>-ге дейін төмендеткен жөн. Емдеуді Доцетакселдің келесі

циклдерімен жалғастыру нейтрофилдер саны  $> 1.500$  жасуша/мм<sup>3</sup> деңгейі қалпына келгенше, ал тромбоциттер саны  $> 100.000$  жасуша/мм<sup>3</sup> деңгейі қалпына келгеннен кейін бастау керек. Егер уыттылықтың бұл симптомдары сақталса, емдеуді тоқтатқан жөн.

Доцетакселді цисплатинмен және 5-фторурацилмен (5-ФУ) біріктіріп қабылдап жүрген пациенттердегі уыттылық жағдайында ұсынылатын дозаларды өзгерту:

Уыттылығы	Дозаны түзету
3 дәрежедегі диарея	Алғашқы көрініс: 5-ФУ дозасын 20%-ға төмендету керек. Екінші көрініс: содан кейін доцетаксел дозасын 20%-ға төмендету керек.
4 дәрежедегі диарея	Алғашқы көрініс: Доцетаксел және 5-ФУ дозасын 20%-ға төмендету керек. Екінші көрініс: емдеуді тоқтату керек.
3 дәрежедегі стоматит (мукозит)	Алғашқы көрініс: 5-ФУ дозасын 20%-ға төмендету керек. Екінші көрініс: кейінгі циклдердің бәрінен тек 5-ФУ-ді ғана алып тастау керек. Үшінші көрініс: Доцетаксел дозасын 20%-ға төмендету керек
4 дәрежедегі стоматит (мукозит)	Алғашқы көрініс: кейінгі циклдердің бәрінен тек 5-ФУ-ді ғана алып тастау керек. Екінші көрініс: Доцетаксел дозасын 20 %-ға төмендету керек.

Цисплатин мен 5-фторурацил дозасын түзетуді препараттарды медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтан қараңыз.

Бас пен мойынның жалпақжасушалы обыры (БМЖЖО) және асқынған нейтропениясы (ұзаққа созылған нейтропенияны, фебрильді нейтропенияны немесе барлық кейінгі циклдердегі инфекцияны қоса) бар пациенттерге профилактикалық қорғанышты (мысалы, 6-15 күндері) қамтамасыз ету үшін барлық кейінгі циклдерде Г-КСФ қолдану ұсынылады.

#### ***Айрықша популяциялар:***

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Трансаминазалар [АСТ және/немесе АЛТ] белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 1,5 еседен астамға немесе сілтілік фосфатаза белсенділігі ҚЖШ-ден 2,5 еседен астамға жоғарылаған науқастар үшін бірден-бір жалғыз препарат ретінде Доцетакселдің 100 мг/м<sup>2</sup> дозасынан алынған фармакокинетикалық деректер негізінде Доцетакселдің ұсынылатын дозасы 75 мг/м<sup>2</sup> құрайды. Сарысудағы билирубин деңгейі ҚЖШ-ден жоғары болғанда және/немесе АСТ және АЛТ деңгейлері ҚЖШ-ден 3,5 еседен астам болғанда, ҚЖШ-ден 6 есе жоғары сілтілік фосфатаза

деңгейімен үйлескенде дозаны төмендету ұсынылмайды – Доцетаксел препаратын қатаң көрсетілімдер болмаған жағдайда қолданбаған жөн.

Асқазанның аденокарциномасын емдеу үшін цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірген жағдайда, АЛТ және/немесе АСТ деңгейлері ҚЖШ-ден 1,5 есе астам болатын, ҚЖШ-ден 2,5 есе жоғары сілтілік фосфатаза деңгейімен бірге және билирубин деңгейі ҚЖШ-ден жоғары болатын пациенттер үшін дозаны төмендету ұсынылмайды – Доцетакселді, егер қатаң көрсетілімдері жоқ болса, қолданбаған жөн. Басқа көрсетілімдері бойынша доцетакселдің біріктірілімімен емделген, бауыр функциясы бұзылған пациенттерді емдеу жөнінде деректер жоқ.

*Егде жастағы пациенттер*

Популяцияға жасалған фармакокинетикалық талдау деректеріне сәйкес, препаратты егде жастағы пациенттерге қолдану жөнінде арнайы нұсқаулар жоқ.

Капецитабинмен біріктірген жағдайда 60 жастағы және одан үлкен пациенттер үшін капецитабиннің бастапқы дозасын 75% дозаға дейін төмендету ұсынылады (капецитабиннің медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығын қараңыз).

### **Қолданылуы жөніндегі айрықша сақтандырулар**

Доцетаксел-Келун-Казфарм ісікке қарсы дәрі болып табылады, сондықтан басқа да уытты заттармен болған жағдайлардағы сияқты олармен жұмыс істегенде және Доцетаксел ерітінділерін дайындау кезінде сақтық танытқан жөн. Қолғапты пайдалану ұсынылады.

Теріге Доцетаксел-Келун-Казфарм препаратының концентратын немесе инфузиялық ерітіндісін тигізіп алғанда, теріні дереу сабындап, сумен мұқият жуған жөн. Доцетаксел-Келун-Казфарм препаратының концентраты немесе инфузиялық ерітіндісі шырышты қабыққа түскенде, оларды дереу сумен жуып-шаю керек.

*Үйлесімсіздігі*

Дәрілік препаратты төменде көрсетілгендерді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

### ***Вена ішіне енгізуге дайындық***

*Инфузиялық ерітіндіні дайындау*

Бұл дәрілік препараттармен (Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл немесе Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, тек 1 құтыдан тұратын инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат) бірге 2 құтыдан тұратын (концентрат және еріткіш) басқа доцетаксел дәрілік препаратын қолдануға болмайды.

Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл және Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат еріткіш көмегімен алдын ала сұйылтуды талап етпейді, ол бірден инфузиялық ерітіндіге қосуға дайын.

Әр құты бір рет қолдануға арналған және оны дереу пайдалану керек.

Егер Доцетаксел-Келун-Казфарм құтылары тоназытқышта сақталса, онда пайдалану алдында препараттары бар қораптардың қажетті санын қолданғанға дейін 25°C-ден төмен температурада 5 минут бойы ұстау керек.

Науқас үшін қажетті дозасын алу үшін инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының бір құтыдан астамы талап етілуі мүмкін. Калибрленген шприц пайдалана отырып, асептика ережелерін сақтаумен инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының қажетті мөлшерін шығарыңыз.

*Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл және Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл құтыларында доцетаксел концентрациясы 20 мг/мл құрайды.*

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының талап етілетін көлемін ішінде инфузияға арналған глюкозаның 5% ерітіндісі немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі бар 250 мл инфузиялық қалта немесе инфузия ыдысында бір инъекция (бір бұрку) жолымен енгізу керек.

Егер доцетакселдің талап етілген дозасы 190 мг астам болса инфузия үшін доцетаксел концентрациясы 0,74 мг/мл аспайтындай үлкен көлемді инфузияға арналған ыдыс пайдаланыңыз.

Инфузиялық қалтаның немесе ыдыстың ішіндегісін қолмен шайқай отырып араластырыңыз.

Препараттың инфузиялық ерітіндісін пациентке вена ішіне инфузия енгізуге қажетті бір сағатты қоса, 25 °С төмен температурада 4 сағат бойына пайдалану керек.

*Құтыны ашқаннан кейін*

Әрбір құты тек бір рет қолдануға арналған, және оны ашқан соң дереу пайдалану керек. Егер құтыны дереу пайдаланбаса, қаптаманы ашқаннан кейінгі препараттың сақтау шарттары мен мерзіміне пайдаланушы жауап береді.

*Инфузиялық ыдысқа қосқаннан кейін:* қалпына келтіру/сұйылтуды микробиологиялық тұрғыдан бақыланатын және асептикалық жағдайларда жүргізу керек, және дәрілік препаратты дереу пайдалану керек. Егер ол дереу пайдаланылмаса, сақтау шарттары мен мерзіміне пайдаланушы жауап береді.

Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратын инфузиялық ерітіндіде ұсыныстарға сәйкес сұйылтқаннан кейін препараттың дайын ерітіндісін 25 °С төмен температурада сақтағанда 4 сағат ішінде тұрақты. Оны 4 сағат бойына пайдалану керек (вена ішіне инфузия енгізу үшін қажетті бір сағатты қоса).

Препараттың құрамында ПВХ жоқ материалдан дайындалған инфузиялық ыдыстарда нұсқауларға сәйкес дайындалған дайын ерітіндісінің физикалық және химиялық тұрақтылығы егер ол 2° С және 8° С арасындағы температурасында сақталса 48 сағат бойына сақталады.

Доцетакселдің инфузиялық ерітіндісі аса қаныққан болып табылады, сондықтан уақыт өте келе кристалдануы мүмкін. Егер кристалдар пайда болса, ерітіндіні содан кейін пайдалануға болмайды және жою керек.

Парентеральді түрде қолдануға арналған барлық басқа препараттарға ұқсас, Доцетаксел-Келун-Казфарм препаратының алдын ала инфузиялық ерітіндісін пайдаланар алдында көзбен тексеріп көру керек. Құрамында шөгіндісі бар ерітінділер жарамсыз деп саналуы тиіс.

Кез келген пайдаланылмаған препарат немесе заттардың қалдығы жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

### **Жағымсыз әсерлері**

Монотерапия ретінде тағайындалған доцетакселге анағұрлым жиі білінген жағымсыз реакциялар нейтропения [(қайтымды және жинақталмайтын) 7 күнге орташа алғандағы жасушалар саны аз, ауыр нейтропенияның орташа ұзақтығы (нейтрофилдер саны  $< 500$  жасуша/ $m^3$  7 күнді құраған)], анемия, алопеция, жүрек айнуы, құсу, стоматит, диарея және астения болып табылады. Оны трастузумабпен біріктіріп тағайындаған кезде тіркелген жағымсыз реакциялар (барлық дәрежедегі)  $\geq 10\%$  жағдайда туындаған. Доцетакселмен монотерапиямен салыстырғанда, оны трастузумабпен біріктіріп тағайындағанда күрделі жағымсыз реакциялар (31%-бен салыстырғанда 40%) мен 4 дәрежелі жағымсыз реакциялардың жиілігі артқаны (23%-бен салыстырғанда 34%) байқалды. Капецитабинмен біріктіріліміне қатысты анағұрлым жиі кездескен, емдеумен байланысты жағымсыз реакциялар келтірілген, олар сүт безінің обырын емдеу кезінде антрациклинмен емдеу сәтсіз болған кездері ( $\geq 5\%$ ) білініп отырған.

Келесі жағымсыз реакциялар көбінесе доцетакселді қолданғанда байқалады:

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )*

- жоғары сезімталдық реакциялары, әдетте, доцетаксел инфузиясы басталғаннан кейін бірнеше минуттан соң және әдетте, ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа болып келеді. Анағұрлым жиі кездесетін симптомдары гиперемия, қышынумен немесе онсыз жүретін бөртпе, кеуденің қысылу сезімі, арқаның ауыруы, енгігу, жоғары температура немесе қалтырау болып табылады. Ауыр реакциялар гипотензиямен және/немесе бронх түйілуімен немесе жайылған бөртпемен (эритемамен) жүрген.

- жүйке сезімталдығының парестезиямен, дизестезиямен және ауырулармен, соның ішінде күйдіріп ашытатын ауырулармен сипатталатын ауырлығы жеңіл және орташа дәрежелі бұзылуы белгілері. Нейромоторика бұзылулары негізінен, әлсіздікпен білінеді. Ауыр шеткері нейроуыттылық дамыған жағдайда дозасын төмендету қажет. Симптомдардың қайтымдылығы туралы мәліметтер  $100 \text{ мг}/m^2$  Доцетакселмен монотерапия ретінде емдеуден кейін нейроуыттылық

білінген пациенттердің 35,3%-ына қатысты. Симптомдары 3 ай ішінде өздігінен басылады.

- әдетте жеңіл немесе айқындығы орташа деп саналатын қайтымды тері реакциялары. Реакциялар бөртпемен, соның ішінде, негізінен, аяқтар мен қолдардағы (соның ішінде алақан-табан эритродизестезиясы синдромының ауыр түрі), сондай-ақ білектегі, бет пен кеудедегі, көбіне қышынумен қатар жүретін жергілікті бөртпелермен сипатталып отырған. Әдетте, бөртпелер доцетаксел инфузиясынан кейінгі апта ішінде пайда болып отырған. Ауыр симптомдар сирек тіркеліп отырған: кейіннен десквамациямен жүретін, сирек жағдайларда доцетакселмен емдеуді үзе тұруға немесе тоқтатуға мәжбүр еткен бөртпелер. Тырнақтардың ауыр өзгерістері гипопигментациямен немесе гиперпигментациямен және кейде ауырумен және онихолизиспен сипатталған.

- инфузия енгізілген жерде реакциялар, әдетте, жеңіл түрде болады және терінің гиперпигментациясы, қабынуы, қызаруы немесе құрғауы, флебит немесе веналардың қанталаулары және ісінуі болып табылады.

Сұйықтық іркілісі шеткері ісінулер түрінде және сирек плевральді жалқық, перикардальді жалқық, асцит және дене салмағының артуы түрінде байқалған. Шеткері ісінулер, әдетте, аяқтардан басталады, дене салмағының 3 және одан астам кг артуымен жайылған түрге айналуы мүмкін. Сұйықтық іркілісінің жиілігі және ауырлық дәрежесі жинақталу сипатында болады. Емдеуді тоқтатқан кездегі орташа жинақталу дозасы  $1000 \text{ мг/м}^2$ -ден асып кетті, ал сұйықтық іркілісі қайтымдылығының орташа уақыты 16,4 аптаны (0-ден 42 аптаға дейін) құрады. Сұйықтықтың ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі іркілісі премедикациясы бар пациенттерде (орташа жинақталу дозасы:  $818,9 \text{ мг/м}^2$ ) премедикациясыз (орташа жинақталу дозасы:  $489,7 \text{ мг/м}^2$ ) пациенттермен салыстырғанда кеш басталды; алайда, кейбір пациенттерде ол емнің ерте курстарында байқалды.

*Доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$  дозада монотерапия ретінде*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар (соның ішінде сепсис және пневмония, 1,7% өліммен аяқталды)
- нейтропения, соның ішінде фебрильді, анемия
- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы және моторлы нейропатия, дисгевзия
- ентігу
- стоматит, диарея, жүректің айнуы, құсу
- алопеция, тері реакциялары, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия
- сұйықтық іркілісі, астения, ауыру

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- нейтропениямен байланысты инфекциялар

- тромбоцитопения
  - аритмия
  - гипотензия, гипертензия, геморрагия
  - іштің қатуы, іштің ауыруы, асқазан-ішектік қан кету
  - артралгия
  - инфузия енгізілген жерде реакциялар, кеудедегі жүректік емес ауыру
  - қанда жоғары билирубин, қанда сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы, АСТ және АЛТ жоғарылауы
- Жиі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- жүрек функциясының жеткіліксіздігі
  - эзофагит
- Сирек ( $\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$ )*
- тромбоцитопениямен қатар жүретін қан кету көріністері
- Өте сирек ( $<1/10.000$ )*

- қайтымсыз алопеция
- 73% тері реакциялары 21 күн ішінде қайтады
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> дозада монотерапия ретінде*
- Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия
- жүректің айнуы, стоматит, құсу, диарея
- алопеция, тері реакциялары
- астения
- сұйықтық іркілісі, ауыру

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- шеткері моторлы нейропатия
- аритмия (ауыр емес)
- гипотензия
- іш қату
- тырнақтардың бұзылуы
- миалгия
- қанда билирубиннің жоғарылауы

*Доксорубицинмен біріктірілген 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар
- нейтропения, соның ішінде фебрильді, анемия, тромбоцитопения
- шеткері сенсорлы нейропатия
- жүректің айнуы, стоматит, диарея, құсу, іш қату
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы, тері реакциялары (ауыр емес)
- астения, сұйықтықтың іркілуі, ауыру

*Жуі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері моторлы нейропатия
- жүрек жеткіліксіздігі, аритмия (ауыр емес)
- миалгия
- енгізілген жердегі реакциялар
- қанда билирубиннің және сілтілік фосфатазаның жоғарылауы

*Жуі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- гипотензия
- АСТ және АЛТ жоғарылауы

*Цисплатинмен біріктірілген 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Өте жуі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы және шеткері моторлы нейропатия
- жүректің айнуы, құсу, диарея, стоматит
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы, тері реакциялары
- миалгия
- астения, сұйықтық іркілісі, қызба

*Жуі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- фебрильді нейтропения
- аритмия
- гипотензия
- іш қату
- енгізілген жердегі реакциялар, ауыру
- қанда билирубиннің жоғарылауы, АЛТ жоғарылауы

*Жуі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- жүрек жеткіліксіздігі
- қанда АСТ және сілтілік фосфатазаның жоғарылауы

*Трастузумабпен біріктірілген 100 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Өте жуі ( $\geq 1/10$ )*

- гематологиялық уыттылық: нейтропения, фебрильді нейтропения (соның ішінде антибиотиктер аясында қызбамен өтетін нейтропения) немесе нейтропениялық сепсис
- анорексия
- ұйқысыздық
- парестезия, бас ауыру, дисгевзия, гиперестезия
- көзден жас шығудың күшеюі, конъюнктивит
- лимфалық ісінуі
- эпистаксис, фаринголарингеальді ауыру, назофарингит, еңтігу, жөтел, ринорея

- жүректің айнуы, құсу, диарея, іш қату, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы
- алопеция, эритема, бөртпе, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, сүйектердің ауыруы, арқаның ауыруы
- астения, шеткері ісіну, пирексия, шаршау, шырышты қабықтардың қабынуы, ауыру, тұмауға ұқсас жағдай, кеуде қуысының ауыруы, қалтырау
- дене салмағының артуы

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- жүрек жеткіліксіздігі
- летаргия

*Капецитабинмен біріктірілген 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- нейтропения, анемия
- анорексия, тәбеттің төмендеуі
- дисгевзия, парестезия
- көзден жас шығудың күшеюі
- фаринголарингеальді ауыру
- жүректің айнуы, құсу, стоматит, диарея, іш қату, іштің ауыруы, диспепсия
- алақан-табан эритродизестезиясының синдромы, алопеция, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия
- астения, пирексия, шаршау/әлсіздік, шеткері ісінулер

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- ауыз қуысының кандидозы
- тромбоцитопения
- дегидратация
- бас айналу, бас ауыру, шеткері нейропатия
- ентігу, жөтел, эпистаксис
- іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, ауыз ішінің құрғауы
- дерматит, эритематозды бөртпе, тырнақтардың түссізденуі, онихолизис
- аяқ-қолдың және арқаның ауыруы
- летаргия, ауыру
- дене салмағының төмендеуі, қанда билирубиннің жоғарылауы

*Преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілген 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар
- нейтропения, анемия
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия, дисгевзия
- жүректің айнуы, құсу, стоматит/фарингит, диарея
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы (ауыр емес)
- шаршау, сұйықтық іркілісі

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- тромбоцитопения, фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық
- шеткері моторлы нейропатия
- көзден жас шығудың күшеюі
- сол жақ қарыншаның функциональді қабілетінің төмендеуі
- эпистаксис, ентігу, жөтел
- экфолиативті бөртпе
- артралгия, миалгия

*Лимфа түйіндері зақымдануымен және зақымдануынсыз сүт безі обыры бар пациенттерде доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктірілген  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетакселмен адъювантты ем, жиынтық деректер*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар, нейтропениялық инфекция
- анемия, нейтропения, соның ішінде фебрильді, тромбоцитопения
- анорексия
- дисгевзия, шеткері сенсорлы нейропатия
- конъюнктивит
- ысыну кернеулері
- жүректің айнуы, құсу, стоматит, диарея, іш қату
- алопеция, терінің бұзылулары, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия
- аменорея
- астения, пирексия, шеткері ісінулер

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- жоғары сезімталдық
- шеткері моторлы нейропатия
- көзден жас шығудың күшеюі
- аритмия
- гипотензия, флебит
- жөтел
- іштің ауыруы
- дене салмағының артуы немесе төмендеуі

*Жиі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- синкопе, нейроуыттылық, ұйқышылдық
- лимфалық ісінуі

*Сирек ( $\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$ )*

- жүректің іркілген жеткіліксіздігі
- жедел лейкомия (миелодиспластикалық синдром)

*Асқазанның аденокарциномасында цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген  $75 \text{ мг/м}^2$  Доцетаксел*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар, соның ішінде нейтропениялық

- анемия, нейтропения, соның ішінде фебрильді, тромбоцитопения
- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия
- диарея, жүректің айнуы, стоматит, құсу
- алопеция
- летаргия, қызба, сұйықтық іркілісі (ауыр/өмірге қауіп төндіретін 1%)

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- бас айналу, шеткері моторлы нейропатия
- көзден жас шығудың күшеюі
- естудің төмендеуі
- аритмия
- іш қату, асқазан-ішек ауырулары, эзофагит/дисфагия/одиофагия
- бөртпесі бар қышыну, тырнақтардың бұзылуы, терінің түлеуі

*Бас пен мойынның обырында цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген 75 мг/м<sup>2</sup> Доцетаксел*

*Әрі қарай радиотерапияға ұласатын бастапқы химиялық емдеу*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар, соның ішінде нейтропениялық
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгевзия/паросмия, шеткері сенсорлы нейропатия
- жүректің айнуы, стоматит, диарея, құсу
- алопеция
- летаргия, гипертермия, сұйықтық іркілісі, ісінулер

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- обырлық ауырулар
- фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- бас айналу
- көзден жас шығудың күшеюі, конъюнктивит
- естудің төмендеуі
- миокард ишемиясы
- веналық өзгерулер
- іш қату, эзофагит/дисфагия/одиофагия, іштің ауыруы, диспепсия, асқазан-ішектік қан кету
- қыштың бөртпе, терінің құрғауы, терінің түлеуі
- миалгия
- дене салмағының артуы

*Жиі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- аритмия

*Әрі қарай химиорадиотерапияға ұласатын алғашқы химиялық емдеу*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- инфекциялар

- нейтропения, соның ішінде фебрильді, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгевзия/паросмия, шеткері сенсорлы нейропатия
- естудің төмендеуі
- жүректің айнуы, стоматит, құсу, диарея, эзофагит/дисфагия/одиофагия, іш қату
- алопеция, қыштын бөртпе
- летаргия, пирексия, сұйықтық іркілісі, ісінулер
- дене салмағының төмендеуі

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ )*

- нейтропениялық инфекция
- обырлық ауырулар
- бас айналу, шеткері моторлы нейропатия
- көзден жас шығудың күшеюі
- аритмия
- диспепсия, асқазан-ішектік ауырулар, асқазан-ішектік қан кету
- терінің құрғауы және түлеуі
- миалгия

*Жиі емес ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ )*

- жоғары сезімталдық
- конъюнктивит
- миокард ишемиясы
- веналық өзгерулер
- дене салмағының артуы

*Постмаркетингтік кезеңдегі тәжірибе*

- сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және басқа да жағымсыз гематологиялық реакциялар. Көбіне сепсиспен немесе мультиағзалық жеткіліксіздікпен байланысты диссеминацияланған тамыршілік коагуляция (ДТК)
- доцетакселмен байланысты, оны басқа химиялық емдеу дәрілерімен және/немесе сәуле емімен біріктіріп қолданғанда, жедел миелоидты лейкемия және миелодиспластикалық синдром
- кейде өліммен аяқталатын анафилаксиялық шок
- персистирлейтін алопеция
- бүйрек жеткіліксіздігі; осы жағдайдың шамамен 20%-да қатар жүретін нефроуытты дәрілік препараттар және асқазан-ішек бұзылулары сияқты жедел бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупінің факторлары болмаған.

*Сирек*

- доцетакселді қолданумен байланысты конвульсиялар немесе уақытша есінен айырылу. Кейде бұл реакциялар дәрілік препаратпен инфузия кезінде дамыды
- отоуыттылық, естудің төмендеуі және/немесе естуден айырылу
- веналық тромбоэмболия
- миокард инфарктісі

- жедел респираторлы дистресс, интерстициальді пневмониялар және өкпе фиброзы синдромы; сәуле емін бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде радиациялық пневмонит
- гастроинтестинальді өзгерулер, тесілулер, ишемиялық колит, колит және нейтропениялық энтероколит нәтижесінде сусыздану, ішектің түйнелуі және ішек бітелісі
- сәулеленуге ретроспективті реакция, жедел олигурия немесе гипотензия көріністерімен қатар жүрмейтін сұйықтық іркілісі, сусыздану және өкпенің ісінуі

#### *Өте сирек*

- дәрілік препаратпен инфузия кезінде пайда болуға тән және жоғары сезімталдық реакциясымен бірге көрудің уақытша бұзылуы (жарықтың жарқ етуі, жарықтық дақ, скотома). Олар инфузияны тоқтатқанда қайтымды сипатқа ие. Көзден жас шығудың күшеюі, соның ішінде көз жасының шамадан тыс түзілуіне әкелетін көз жасы өзегінің обструкциясы нәтижесінде конъюнктивитпен бірге тіркелген жағдайлар болған.
- кейде өліммен аяқталатын гепатит, әсіресе бұрын бауыр аурулары болған пациенттерде.
- терілік қызыл жегі және көп формалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз сияқты буллезді бөртпелер. Кейбір жағдайларда осы әсерлердің дамуында басқа да қатар жүретін факторлар рөл атқара алады. Доцетакселді қолданумен байланысты склеродермаға ұқсас өзгерулер, бұдан бұрын шеткері лимфа ісінулері болған.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың әсер етуші затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- нейтрофилдердің бастапқы деңгейі  $< 1.500$  жасуша/мм<sup>3</sup>
- деректердің жоқ болуына байланысты бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- біріктіріп тағайындалған жағдайда басқа дәрілік препараттардың қарсы көрсетілімдерін ескерген жөн
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- жүктілік және лактация

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

*In vitro* сынақтар Доцетакселдің метаболизмі бір мезгілде қабылданатын Р450-3А цитохромын индукциялайтын, тежейтін немесе циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин және тролеандомицин сияқты Р450-3А цитохромы арқылы метаболизденетін (сондықтан бұл энзимді компететивті жолмен бәсеңдетуге қабілетті) қосылыстардың әсерімен өзгеруі мүмкін. Осының салдарынан бұл препараттармен бір мезгілде

емделгенде сақтық танытқан жөн, өйткені олардың арасында елеулі өзара әрекеттесулер болуы мүмкін.

Доцетаксел ақуыздармен жақсы байланысады (>95%). Доцетакселдің бір мезгілде тағайындалатын *in vivo* дәрілік заттармен өзара әрекеттесулеріне ресми зерттеулердің жоқ екендігіне қарамастан, ақуыздармен мықты байланыс түзетін препараттармен (эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол және натрий вальпроаты сияқты) *in vitro* өзара әрекеттесулері Доцетакселдің ақуыздармен байланысына ықпалын тигізген жоқ. Бұдан басқа, дексаметазон доцетакселдің ақуыздармен байланысына да ықпалын тигізбейді. Доцетаксел дигитоксиннің байланысуына ықпал етпейді.

Доцетаксел, доксорубин және циклофосфамид фармакокинетикасы оларды бір мезгілде тағайындағанда өзгермейді. Бақыланбайтын жалғыз ғана зерттеуден алынған шектеулі деректер Доцетаксел мен карбоплатин арасында өзара әрекеттесудің болатынын көрсетеді. Доцетакселмен біріктіріп тағайындағанда карбоплатин клиренсі карбоплатинмен монотерапияда бұрын тіркелген клиренстен 50%-ға жоғары болды.

Доцетакселдің фармакокинетикасы преднизонның қатысуымен қуық асты бездерінің метастаздық обыры бар науқастарда зерттелді. Доцетаксел СУР3А4 арқылы метаболизденеді; преднизон, белгілі болғандай, СУР3А4-ті индукциялайды. Доцетаксел фармакокинетикасына преднизонның статистикалық тұрғыдан маңызды әсерлері байқалған жоқ.

Доцетакселді СУР3А4 күшті тежегіштерін (яғни ритонавирге ұқсас протеазалар тежегіштерін, зенге қарсы кетоконазолға немесе итраконазолға ұқсас азольді дәрілерді) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерге абайлап енгізген жөн. Кетоконазол мен доцетаксел қабылдаған пациенттердің қатысуымен дәрілік өзара әрекеттесулерге жүргізілген зерттеулер доцетаксел клиренсін едәуір, жартысына төмендеткенін көрсетті, өйткені доцетакселдің метаболизміне СУР3А4, шамасы, метаболизмнің негізгі (жалғыз) жолы ретінде қатысуы мүмкін. Тіпті төмен дозада да доцетакселдің толеранттылығы төмендеуі мүмкін.

### **Айрықша нұсқаулар**

Сүт безінің обыры және өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры жағдайында пероральді кортикостероидты гормонды, мысалы, дексаметазонды күніне 16 мг-ден (яғни күніне екі рет 8 мг-ден) 3 күн бойы, доцетакселді қолданудан 1 күн бұрын бастай отырып (егер қарсы көрсетілімдері жоқ болса) қолданылатын премедикация организмде сұйықтық іркілісінің дәрежесін және даму жиілігін, сондай-ақ жоғары сезімталдық реакциясының айқындылығын төмендете алады. Простата обыры жағдайында премедикация 8 мг дозада пероральді дексаметазонды доцетаксел инфузиясынан 12 сағат, 3 сағат және 1 сағат бұрын қабылдаудан тұрады.

*Гематология*

Нейтропения доцетакселдің ең жиі жағымсыз реакциясы болып табылады. Нейтрофилдер саны ең төмен деңгейге орта есеппен 7 күні жетеді, бірақ бұл мерзім қайталанған емдеу циклдарында қысқа болуы мүмкін. Қанның толық көрінісін жиі бақылауды доцетаксел қабылдап жүрген барлық пациенттерде жүргізген жөн. Доцетакселмен емдеуді нейтрофилдер саны  $\geq 1.500$  жасуша/мм<sup>3</sup> деңгейіне дейін қалпына келген кезде қайта жаңғыртқан жөн.

Ауыр нейтропения (7 күн ішінде және одан ұзағырақ  $< 500$  жасуша/мм<sup>3</sup>) жағдайында Доцетакселмен емдеу курсы кезінде, кейінгі емдеу курстарында дозаны төмендету, немесе тиісті симптоматикалық емді қолдану ұсынылады.

Доцетакселді цисплатинмен және 5-фторурацилмен (ДЦФ) біріктіріп емделген пациенттерде, фебрильді нейтропения және нейтропениялық инфекциялар, егер пациенттер профилактика мақсатында Г-КСФ қабылдағанда, сирек дамыды. ДЦФ қабылдап жүрген пациенттерге асқынған нейтропенияның (фебрильді нейтропения, ұзаққа созылған нейтропения немесе нейтропениялық инфекция) даму қаупін төмендету үшін Г-КСФ профилактикасын жүргізген жөн. ДЦФ емделіп жүрген пациенттерге қатаң мониторинг жүргізу керек.

Доцетакселді доксорубицинмен және циклофосфамидпен (ДДЦ) біріктіріп емделген пациенттерде фебрильді нейтропения және нейтропениялық инфекциялар, пациентке Г-КСФ жәрдемімен бастапқы профилактика жүргізген кезде сирек кездесті. Г-КСФ жәрдемімен бастапқы профилактиканың қажеттілігі жөніндегі мәселені асқынған нейтропениялар (фебрильді нейтропения, әсері ұзаққа созылатын нейтропения немесе нейтропениялық инфекция) қаупін төмендету үшін сүт безінің обырына қатысты ДДЦ адьювантты емін қабылдап жүрген пациенттер жағдайында қарастырған жөн. ДДЦ қабылдап жүрген науқастарға мұқият бақылау жүргізген жөн.

#### *Жоғары сезімталдық реакциялары*

Пациенттер, әсіресе бірінші және екінші инфузия кезінде жоғары сезімталдық реакцияларын анықтау үшін қатаң бақылануы тиіс. Жоғары сезімталдық реакциялары доцетакселмен инфузияның алғашқы минуттарында пайда болуы мүмкін, сондықтан гипотензия мен бронхтың түйілуін емдеу үшін қажетті барлық дәрілер дайын тұруы тиіс. Жоғары сезімталдық реакциялары дамыған жағдайда гиперемия немесе жергілікті тері реакциялары сияқты әлсіз білінетін симптомдар емдеуді тоқтатуды қажет етпейді, ал ауыр реакциялар ретінде, мысалы, ауыр гипотензия, бронхтың түйілуі немесе жайылған бөртпе (эритема) доцетакселді енгізуді дереу тоқтатуды және тиісті ем жүргізуді қажет етеді. Жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясы орын алған пациенттерде Доцетакселмен қайтадан емдеуге болмайды.

#### *Тері реакциялары*

Аяқ-қолдарға (алақан және табан) орныққан, әрі қарай десквамацияға ұласқан және ісінген тері эритемасы байқалды. Десквамацияға ұласатын бөртпе сияқты ауыр симптомдар пайда болған кезде доцетакселді қолдануды тоқтату керек.

#### *Сұйықтық іркілісі*

Сұйықтық іркілісінің ауыр түрі, мысалы, плевралық жалқығы, перикардальді жалқығы және асциті бар пациенттерге қатаң бақылау жүргізген жөн.

#### *Респираторлық бұзылулар*

Мыналар тіркелген – жедел респираторлы дистресс-синдромы, интерстициальді пневмонит, өкпенің интерстициальді ауруы, өкпе фиброзы және тыныс арудың жеткіліксіздігі, және өлімге әкелуі мүмкін. Өкпе симптомдарының жаңадан дамыған немесе нашарлаған жағдайда, пациенттер жедел тексеруден, мұқият қадағалаудан өтулері тиіс және тиісті ем алулары керек. Доцетакселмен емді диагнозды анықтағанға дейін тоқтату ұсынылады. Демеу күтім шараларын ерте пайдалану жағдайын жақсартуға көмектесуі мүмкін. Доцетакселмен емдеуді қайта бастау артықшылығын мұқият қарастырған жөн.

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Доцетакселдің  $100 \text{ мг/м}^2$  дозасын монотерапия ретінде қабылдап жүрген және қандағы трансаминазалар [АЛТ және/немесе АСТ] деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 1,5 есе астам, сілтілік фосфатаза деңгейімен үйлестіргенде қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 2,5 еседен астам болған пациенттерде өліммен аяқталуы мүмкін сепсисті және гастроинтестинальді қан кетулерді, фебрильді нейтропенияны, инфекцияларды, тромбоцитопенияны, стоматитті және астенияны қоса, уыттылық нәтижесінде өлімге алып келетін ауыр жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары. Сондықтан бауыр функциясының көрсеткіштері (БФК) жоғарылаған науқастар үшін доцетакселдің ұсынылатын дозасы  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды. БФК-ні бастапқы сатыда және әрбір кезекті цикл алдында өлшеген жөн.

Қандағы билирубин деңгейі қалыптан жоғары болғанда және/немесе, сілтілік фосфатаза деңгейі ҚЖШ-ден 6 есе жоғары болуымен қатар, АЛС мен АСТ ҚЖШ-ден 3,5 есе жоғары болғанда дозаны түзету ұсынылмайды – егер қатаң көрсетілімдері болмаса, доцетакселді қолдануға болмайды.

Асқазанның аденокарциномасын емдеу үшін цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктіріп: негізгі клиникалық зерттеулерден АЛТ және/немесе АСТ ҚЖШ-ден 1,5 есе жоғары және сілтілік фосфатаза ҚЖШ-ден 2,5 есе жоғарылауы қатар жүретін және билирубин деңгейі қалыптан жоғары болатын пациенттер шығарылды. Мұндай пациенттер үшін дозаны түзету ұсынылмады – қатаң көрсетілімдері жоқ болғанда доцетакселді тағайындамайды. Доцетакселдің біріктірілімімен басқа көрсетілімдері бойынша емделген, бауыр функциясы төмендеген пациенттер жөнінде деректер жоқ.

### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерді Доцетакселмен емдеу жөнінде деректер жоқ.

### *Жүйке жүйесі*

Ауыр шеткері нейроуыттылық дамыған кезде дозаны төмендету қажет.

### *Жүрек уыттылығы*

Жүрек жеткіліксіздігі Доцетакселді трастузумабпен біріктіріп қабылдап жүрген пациенттерде, әсіресе, құрамында антрациклин (доксорубицин немесе эпирубицин) бар химиялық емдеуден кейін байқалды. Жеткіліксіздік орташа немесе ауыр дәрежеде болуы және өліммен аяқталуға әкеліп соғуы мүмкін.

Доцетакселді трастузумабпен біріктіріп емдеу жоспарланғанда жүрек қызметінің бастапқы жағдайын бағалаған жөн. Әрі қарай, емделу кезінде жүрек дисфункциясының дамуы мүмкін болатын пациенттерді анықтау мақсатында жүрек функциясын (мысалы, әрбір 3 ай сайын) бақылау қажет. Нақтысын трастузумабты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

### *Көз бұзылыстары*

Доцетакселмен ем алған пациенттерде кистозды макуланың ісінуі (КМІ) пайда болғаны туралы хабарланған. Көруі нашарлаған пациенттер дереу және толық офтальмологиялық тексеруден өтуі тиіс. КМІ диагнозы расталған жағдайда, доцетакселмен емдеу тоқтатылуы және тиісінше емдеу басталуы тиіс.

### *Басқалар*

Еркектер де және әйелдер де емделу кезінде контрацепцияны қолдануы тиіс, ал еркектер үшін ол емдеуді тоқтатқаннан кейін тағы да, ең кемінде, 6 ай бойы қажет.

### ***Сүт безінің адьювантты емі жағдайында қосымша сақтандырулар***

#### *Асқынған нейтропения*

Асқынған нейтропения жағдайында (ұзаққа созылған нейтропения, фебрильді нейтропения немесе инфекция) жағдайында Г-КСФ қолдану және доцетаксел дозасын төмендету қажет болуы мүмкін.

#### *Асқазан-ішек жолы тарапынан реакциялар*

Басқан кезде іштің тез басталатын ауыруы және сезімталдық, жоғары температура, нейтропениямен немесе онсыз диарея сияқты симптомдар асқазан-ішектік уыттанудың ерте көріністері болуы мүмкін, оларды тексеру және кідіртпей емдеу керек.

#### *Жүректің іркілген жеткіліксіздігі*

Емдеу кезінде және одан кейінгі кезеңде жүректің іркілген жеткіліксіздігі симптомдарын анықтау мақсатында бақылау жүргізген жөн.

#### *Лейкемия*

Доцетаксел, доксорубицин және циклофосфамид (ДДЦ) қабылдаған пациенттерде баяу миелодисплазияның немесе миелоидты лейкемияның

даму қаупінің салдарынан гематологиялық көрсеткіштеріне бақылау жүргізу қажет болады.

#### *4 және одан көп зақымданған лимфа түйіндері бар пациенттер*

Аралық талдау барысында 4 және одан көп зақымданған лимфа түйіндері бар пациенттерде ДДЦ сызбасының пайда/қаупінің арақатынасы дәл анықталған жоқ.

#### *Егде жастағы пациенттер*

70 жастан асқан пациенттерде Доцетакселді доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктіріп қолдану жөнінде деректер шектеулі.

ДЦФ қолданғанда егде жастағы пациенттерді қатаң бақылауды қамтамасыз еткен жөн.

#### *Этил спирті*

Доцетаксел 20 мг/мл және доцетаксел 80 мг/4 мл құрамында 50 көл.% этанол бар, яғни құтысына 395,0 мг (0,5 мл) дейін және құтысына 1580,0 мг (2 мл) дейін. Препарат алкогольизмнен зардап шегуші адамдар үшін зиянды. Бұл фактіні жүкті немесе бала емізетін әйелдерде, балаларда және бауыр ауруымен немесе эпилепсиямен ауыратын пациенттер сияқты жоғары қауіп тобындағылар жағдайында ескеру керек.

Препарат құрамындағы алкогольдің орталық жүйке жүйесіне әсер ету мүмкіндігін қарастыру керек.

Бұл дәрілік препараттағы алкоголь мөлшері басқа дәрілік препараттардың әсеріне ықпал етуі мүмкін.

#### *Бала көтере алатын жастағы әйелдер/контрацепция*

Доцетаксел қабылдап жүрген, бала көтере алатын жастағы әйелдерге жүктілікке жол бермеуге, ал жүкті болып қалған жағдайда емдеуші дәрігерді бұдан дереу хабардар етуге кеңес берген жөн.

Емдеу кезінде контрацепцияның тиімді тәсілін пайдалану керек.

Доцетакселмен емделіп жүрген еркектерге емделу кезінде және одан кейінгі 6 ай ішінде ұрықтандыруды тоқтата тұру және емделуге дейін шәуһетін консервациялауға кеңес алу ұсынылады.

#### *Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Автомобильді және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне ықпал етуіне зерттеулер жүргізілген жоқ.

Бұл дәрілік препараттағы алкоголь мөлшері пациенттердің автомобильді немесе жұмыс механизмдерін басқару қабілетін төмендетуі мүмкін.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Артық дозалануы туралы хабарлар аз болды. Артық дозаланған кезде жағымсыз реакциялары күшеюі мүмкін. Артық дозаланудың мүмкін болатын алғашқы асқынуы сүйек кемігі функциясының, шеткері нейроциттылықтың және мукозиттің бәсеңдеуі болып табылады.

*Емі:* Доцетакселмен артық дозаланғанда антидоты жоқ. Артық дозаланған жағдайда пациентті мамандандырылған бөлімде бақылайды және организмнің өмірлік маңызы бар функцияларына мұқият мониторинг жүргізеді. Артық дозалану констатациясынан кейін мүмкіндігінше ертерек Г-КСФ тағайындаған жөн. Басқа симптоматикалық шаралар қажет болғанда қолданылады.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Көкшіл түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген, резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыда концентрат 1 мл-ден (20 мг/мл қалталау үшін) немесе 4 мл-ден (80 мг/4 мл қалталау үшін).

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

### **Сақтау шарттары**

Жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 25°C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Сұйытылған ерітінді дайындалған бойда пайдаланылуы тиіс, инфузияға арналған ерітінді бөлме температурасында және әдеттегідей жарық жағдайында 4 сағат ішінде (сағаттық инфузияны қоса) пайдаланылуы тиіс.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші ұйымның атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

### **Тіркеу куәлігінің иесінің атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

### **Қаптаушы ұйымның атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)

**Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: [kelun\\_reg@mail.ru](mailto:kelun_reg@mail.ru)