УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» апреля 2026года
№ N093562, №N093565

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое название
Доцетаксел-Келун-Казфарм

Международное непатентованное наименование
Доцетаксел

Лекарственная форма
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 80 мг/4 мл

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Алкалоиды растительные и другие препараты природного происхождения. Таксаны. Доцетаксел.
Код АТХ L01CD02

Показания к применению
- *рак молочной железы*
Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом предназначен для адъювантного лечения пациентов с операбельным раком молочной железы с поражением и без поражения лимфатических узлов.
У пациентов с операбельным раком молочной железы без поражения лимфоузлов адъювантное лечение следует проводить только пациентам, которые могут получать химиотерапию согласно международным критериям первичной терапии ранней стадии рака молочной железы.
Доцетаксел в комбинации с доксорубицином предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы, ранее не получавших цитотоксической терапии по поводу этого состояния.
Доцетаксел в качестве монотерапии предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы после неэффективной цитотоксической терапии. Предшествующая химиотерапия должна включать антрациклин или алкилирующий препарат.

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом предназначен для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы с повышенной экспрессией HER-2, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастазов.
Доцетаксел в комбинации с капецитабином предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы после неэффективной цитотоксической терапии. Предшествующая химиотерапия должна включать антрациклин.
- *немелкоклеточный рак лёгкого*
Доцетаксел предназначен для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого после неэффективной предшествующей химиотерапии.
Доцетаксел в комбинации с цисплатином предназначен для лечения пациентов с неоперабельным, местно – распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого у пациентов, которым ранее не проводилась химиотерапия по поводу этого состояния.
- *рак предстательной железы*
Доцетаксел в комбинации с преднизоном или преднизолоном предназначен для лечения пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы.
Доцетаксел в комбинации с преднизоном или преднизолоном предназначен для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы.
- *аденокарцинома желудка*
Доцетаксел в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом предназначен для лечения пациентов с метастатической аденокарциномой желудка, в том числе аденокарциномой гастро-эзофагеального отдела, предварительно не получавших химиотерапии по поводу метастазов.
- *рак головы и шеи*
Доцетаксел в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом предназначен для начальной терапии пациентов с местно – распространённым плоскоклеточным раком головы и шеи.

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
- гиперчувствительность в действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата
- исходный уровень нейтрофилов <1.500 клеток/мм^3
- тяжёлое нарушение функции печени в связи с отсутствием данных
- следует учитывать противопоказания других лекарственных препаратов, в случае назначения комбинации с ними

Необходимые меры предосторожности при применении
Доцетаксел-Келун-Казфарм является противоопухолевым средством, поэтому, как и в случаях с другими потенциально токсичными веществами,

следует проявлять осторожность при обращении с ним и во время приготовления растворов доцетаксела. Рекомендуется использовать перчатки.
При контакте кожи с концентратом или инфузионным раствором Доцетаксел-Келун-Казфарм, следует немедленно тщательно смыть их с кожи мылом и водой. При попадании концентрата или инфузионного раствора Доцетаксел-Келун-Казфарм на слизистые оболочки, следует немедленно тщательно промыть их водой.
Несовместимость
Лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных ниже.
Подготовка к внутривенному введению
Приготовление инфузионного раствора
Не применяйте другие лекарственные препараты доцетаксела, состоящие из 2 флаконов (концентрат и растворитель), вместе с этим лекарственным препаратом (Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл или Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, концентрат для раствора для инфузии, который состоит только из 1 флакона).
Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл, концентрат для раствора для инфузии не требует предварительного разбавления с помощью растворителя, он уже готов для добавления к инфузионному раствору**.**
Каждый флакон предназначается для одноразового применения и подлежит незамедлительному использованию.
Если флаконы Доцетаксел-Келун-Казфарм хранятся в холодильнике, то перед использованием необходимое количество коробок с препаратом следует выдержать в течение 5 минут при температуре ниже 25ºС до применения.
Для получения необходимой дозы для больного может потребоваться более одного флакона концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии. Используя калиброванный шприц, извлеките необходимое количество концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии соблюдая правила асептики.
Концентрация доцетаксела во флаконе Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл составляет 20 мг/мл.
Требуемый объем концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм для приготовления раствора для инфузии необходимо ввести посредством одной инъекции (одно впрыскивание) в 250 мл инфузионный мешок или инфузионную емкость, содержащую 5% раствор глюкозы или 9 мг/мл (0,9%) раствора натрия хлорида для инфузии.
Если требуемая доза доцетаксела больше 190 мг, используйте для инфузии емкость большего размера так, чтобы концентрация доцетаксела не превышала 0,74 мг/мл.

Перемешайте содержимое инфузионного мешка или емкости с помощью покачивающих движений рук.
Инфузионный раствор препарата следует использовать в течение 4 часов при температуре ниже 25 ºС включая один час, необходимый для введения внутривенной инфузии пациенту.
После вскрытия флакона
Каждый флакон предназначен только для одноразового применения, и его следует использовать сразу после вскрытия. Если флакон не используется сразу, за срок и условия хранения препарата после вскрытия упаковки будет отвечать пользователь.
После добавления в инфузионную емкость: с микробиологической точки зрения восстановление/разбавление нужно производить в контролируемых и асептических условиях, и использовать лекарственный препарат нужно незамедлительно. Если он используется не сразу, ответственность за срок и условия хранения несет пользователь.
После разведения концентрата Доцетаксел-Келун-Казфарм в инфузионном растворе, согласно рекомендациям, готовый раствор препарата при температуре хранения ниже 25 ºС, стабилен в течение 4 часов. Его следует использовать в течение 4 часов (включая один час, необходимый для введения внутривенной инфузии).
Физическая и химическая стабильность готового раствора препарата, приготовленного согласно рекомендациям, в инфузионных емкостях, изготовленных из материала, не содержащего ПВХ, сохраняется в течение 48 часов, если он хранится при температуре между 2º С и 8º С.
Инфузионный раствор доцетаксела является пересыщенным, поэтому со временем может кристаллизоваться. Если появляются кристаллы, раствор нельзя больше использовать и следует уничтожить.
Подобно всем другим препаратам для парентерального применения, предварительно, перед использованием инфузионный раствор Доцетаксел-Келун-Казфарм следует подвергнуть визуальному контролю. Растворы, содержащие осадок, должны быть забракованы.
Любой неиспользованный препарат или остатки вещества должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами
Количество алкоголя в этом лекарственном препарате может влиять на действие других лекарственных препаратов.
Испытания *in vitro* показали, что метаболизм Доцетаксела может изменяться под воздействием одновременно принимаемых соединений, индуцирующих, ингибирующих цитохром Р450-3А или метаболизирующихся посредством цитохрома Р450-3А (и таким образом способных компетитивным путём подавлять этот энзим), таких как циклоспорин, кетоконазол, эритромицин. Вследствие этого следует проявлять осмотрительность при одновременном лечении этими

препаратами, так как между ними возможны существенные взаимодействия.
В случае комбинации с ингибиторами CYP3A4 частота побочных реакций доцетаксела может увеличиться в результате снижения метаболизма. Если нельзя избежать одновременного применения сильного ингибитора CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина и вориконазола), необходимо тщательное клиническое наблюдение и коррекция дозы доцетаксела. В фармакокинетическом исследовании с участием пациентов одновременное применение доцетаксела с сильным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом приводит к значительному снижению клиренса доцетаксела на 49%.
Фармакокинетику доцетаксела в присутствии преднизолона изучали у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Доцетаксел метаболизируется CYP3A4, а преднизолон, как известно, индуцирует CYP3A4.
Статистически значимого влияния преднизолона на фармакокинетику доцетаксела не наблюдалось.
Доцетаксел очень хорошо связывается с белками (> 95%). Несмотря на отсутствие официальных исследований взаимодействия доцетаксела с одновременно назначаемыми лекарственными средствами *in vivo*, взаимодействия *in vitro* с препаратами, образующими прочную связь с белками, (такими как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол и вальпроат натрия), не влияли на связь Доцетаксела с белками. Кроме того, дексаметазон не влияет на связь доцетаксела с белками. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина.
Фармакокинетика Доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их одновременном назначении. Ограниченные данные единственного неконтролированного исследования указывают на взаимодействие между Доцетакселом и карбоплатином. При комбинированном назначении с Доцетакселом клиренс карбоплатина был на 50% выше, чем ранее зарегистрированный клиренс при монотерапии карбоплатином.

Специальные предупреждения
В случае рака молочной железы и немелкоклеточного рака лёгкого премедикация, заключающаяся в применении перорального кортикостероидного гормона, например, дексаметазона по 16 мг в день (т.е. по 8 мг дважды в день) в течение 3 дней, начиная за 1 день до применения доцетаксела (если нет противопоказаний), может снизить частоту развития и степень задержки жидкости в организме, а также выраженность реакций гиперчувствительности. В случае рака простаты премедикация состоит из приема перорального дексаметазона в дозе по 8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до инфузии доцетаксела.

Гематология

Нейтропения является самой частой нежелательной реакцией доцетаксела. Число нейтрофилов достигает самого низкого уровня, в среднем, на 7 день, но этот срок может быть короче при повторных циклах лечения. Частый контроль полной картины крови следует проводить всем пациентам, получающим доцетаксел. Лечение Доцетакселом следует возобновлять, когда число нейтрофилов восстановится до уровня ≥ 1.500 клеток/мм^3.

В случае тяжёлой нейтропении (<500 клеток/мм^3 в течение 7 и более дней) во время курса терапии Доцетаксел, в последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу, либо применить соответствующее симптоматическое лечение.

У пациентов, леченных комбинацией Доцетаксела с цисплатином и 5-фторурацилом (ДЦФ), фебрильная нейтропения и нейтропенические инфекции развивались реже, если пациенты с профилактической целью получали Г-КСФ. Пациентам, получающим ДЦФ, следует проводить профилактику Г-КСФ для снижения риска развития осложнённой нейтропении (фебрильная нейтропения, затяжная нейтропения или нейтропеническая инфекция). Следует проводить строгий мониторинг пациентов, находящихся на лечении ДЦФ.

У пациентов, лечившихся доцетакселем в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (ДДЦ), фебрильная нейтропения и нейтропенические инфекции встречались реже, когда пациентам проводили первичную профилактику с помощью Г-КСФ. Вопрос о необходимости первичной профилактики с помощью Г-КСФ следует рассмотреть в случае пациентов, которые получают адъювантную терапию ДДЦ по поводу рака молочной железы, чтобы снизить риск осложнённой нейтропении (фебрильная нейтропения, пролонгированная нейтропения или нейтропеническая инфекция). Следует вести тщательное наблюдение за пациентами, получающими ДДЦ.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нейтропенией, особенно имеющих риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Хотя большинство случаев отмечалось во время первого или второго цикла терапии с применением доцетаксела, энтероколит мог развиться на любой стадии лечения и мог приводить к летальному исходу в первый же день с начала заболевания. Следует внимательно наблюдать за пациентами для раннего выявления признаков серьезных токсических реакций со стороны ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности

Пациенты подлежат строгому наблюдению для выявления реакций гиперчувствительности, особенно, во время первой и второй инфузий. Реакции гиперчувствительности могут возникнуть в первые минуты инфузии доцетаксела, поэтому все средства, необходимые для лечения гипотензии и бронхоспазма, должны быть наготове. В случае развития реакций гиперчувствительности слабо выраженные симптомы, такие как

гиперемия или локализованные кожные реакции, не требуют отмены лечения, тогда как тяжёлые реакции, например, тяжёлая гипотензия, бронхоспазм или генерализованная сыпь (эритема) требуют немедленного прекращения введения доцетаксела и проведения соответствующего лечения. Нельзя вновь подвергать лечению Доцетакселом пациентов, у которых имела место тяжёлая реакция гиперчувствительности. У пациентов, ранее испытавших реакции гиперчувствительности при применении паклитаксела, существует риск развития реакций гиперчувствительности к доцетакселу в том числе более тяжелых. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами во время начала терапии доцетакселом.

Кожные реакции

Наблюдалась кожная эритема с отёком и последующей десквамацией, локализованная на конечностях (ладони рук и подошвы стоп). При появлении тяжёлых симптомов, такие как сыпь с последующей десквамацией, необходимо отменить доцетаксел.

Тяжелые кожные реакции такие как синдром Стивенса–Джонсона (СДС) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) могут возникнуть при приеме препарата доцетаксел. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах кожных проявлениях и строго контролировать. Доцетаксел следует прекратить при первом проявлении признаков и симптомов серьезных кожных реакций.

Задержка жидкости

Следует вести строгое наблюдение за пациентами с тяжёлой формой задержки жидкости, например, с плевральным экссудатом, перикардиальным экссудатом и асцитом.

Респираторные нарушения

Были зарегистрированы - острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальный пневмонит, интерстициальная болезнь легких, фиброз легких и дыхательная недостаточность, и могут привести к летальному исходу. Случаи лучевого пневмонита были зарегистрированы у пациентов, получающих сопутствующие радиотерапии.

В случае развития новых или ухудшения легочных симптомов, пациенты должны пройти тщательную проверку, срочное обследование, и лечиться соответствующим образом. Прерывание терапии доцетакселом рекомендуется до определения диагноза. Своевременное использование мер поддерживающего ухода, может помочь улучшить состояние. Преимущество возобновления лечения доцетакселом должно быть тщательно проанализировано.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациенты, получающие 100 мг/м^2 дозы доцетаксела в качестве монотерапии и имевшие уровни трансаминаз в крови [АЛТ и/или АСТ], более чем в 1,5 раза превосходившие верхний предел нормы (ВПН), в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы, более чем в 2,5 раза превосходящим ВПН, выше риск

развития тяжёлых нежелательных реакций таких, как смерть в результате токсичности, включая сепсис и гастроинтестинальные кровотечения, которые могут быть летальными, фебрильную нейтропению, инфекции, тромбоцитопению, стоматит и астению. Таким образом, рекомендуемая доза доцетаксела для пациентов с повышенными показателями функции печени (ПФП) составляет 75 мг/м^2. ПФП следует измерять на исходном этапе и перед каждым очередным циклом.

При уровне билирубина в крови выше нормы и/или при АЛС и АСТ в 3,5 раза выше ВПН наряду с уровнем щелочной фосфатазы в 6 раз выше ВПН корректировка дозы не рекомендуется - доцетаксел применять нельзя, если нет строгих показаний.

Комбинация с цисплатином и 5-фторурацилом для лечения аденокарциномы желудка: из ведущего клинического исследования были исключены пациенты с АЛТ и/или АСТ в 1,5 раза выше ВПН и с сопутствующим повышением щелочной фосфатазы в 2,5 раза выше ВПН и уровнем билирубина выше нормы. Для таких пациентов коррекция дозы не рекомендована – при отсутствии строгих показаний доцетаксела не назначают. Данных о пациентов со сниженной функцией печени, леченных комбинацией Доцетаксела по другим показаниям, нет.

Пациенты с нарушением функции почек

Данных о лечении Доцетакселом пациентов с тяжёлым нарушением функции почек нет.

Нервная система

При развитии тяжёлой периферической нейротоксичности необходимо снизить дозу.

Сердечная токсичность

Сердечная недостаточность наблюдалась у пациентов, получавших Доцетаксел в комбинации с трастузумабом, в особенности, после химиотерапии, содержавшей антрациклин (доксорубицин или эпирубицин). Недостаточность может носить среднюю или тяжёлую степени тяжести и приводить к летальному исходу.

При планировании лечения Доцетакселом в комбинации с трастузумабом следует оценить исходное состояние сердечной деятельности. В последующем, во время лечения необходимо контролировать функцию сердца (например, каждые 3 месяца), с целью выявления пациентов с возможным развитием дисфункции сердца. Подробности см. в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.

Сообщалась о желудочковой аритмии, в ключая желудочковую тахикардию (иногда со смертельным исходом), у пациенток, получавших доцетаксел в комбинации с доксурубицином, 5-фторурацилом и/или циклофосфамидом. Рекумендуется оценка исходных (до начала лечения) показателей функции сердца.

Расстройства глаз

Сообщается о возникновении отеков кистозной макулы (ОКМ) у пациентов, получавших доцетаксел. Пациенты с ослабленным зрением должны пройти

быстрое и полное офтальмологическое обследование. В случае подтверждения диагноза ОКМ, лечение доцетакселом должно быть прекращено и инициировано надлежащее лечение.

Вторичные злокачественные образования

При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных злокачественных новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжинскую 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 синдроме лизиса опухоли при применении доцетаксела после первого или второго цикла. Пациенты с риском синдрома лизиса опухоли (например, с почечной недостаточностью, гиперурикемией, объемной опухолью, быстрым прогрессированием) должны находиться под тщательным наблюдением. Коррекция обезвоживания и лечение высокого уровня мочевой кислоты рекомендуется до начала лечения.

Прочее

И мужчины, и женщины должны применять контрацепцию во время лечения, а для мужчин она необходима ещё, по крайней мере, в течение 6 месяцев после прекращения терапии.

Следует избегать одновременного применения доцетаксела с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином и вориконазолом).

Дополнительные предостережения в случае адъювантной терапии рака молочной железы

Осложнённая нейтропения

В случае осложнённой нейтропении (затяжная нейтропения, фебрильная нейтропения или инфекция) может потребоваться применение Г-КСФ и снижение дозы доцетаксела.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Такие симптомы, как ранняя боль и болезненность в животе, лихорадка, диарея с нейтропенией или без нее, могут быть ранними проявлениями серьезной желудочно-кишечной токсичности, и их следует оценивать и лечить незамедлительно.

Застойная сердечная недостаточность

Во время лечения и в последующий после него период следует вести наблюдение с целью выявления симптомов застойной сердечной недостаточности.

Лейкемия

Вследствие риска развития замедленной миелодисплазии или миелоидной лейкемии у пациентов, получавших Доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид (ДДЦ), требуется вести наблюдение за гематологическими показателями.

Пациенты с наличием 4 и более поражённых лимфоузлов

В ходе промежуточного анализа соотношение пользы/ риска схемы ДДЦ у пациентов с 4 и более поражёнными лимфоузлами не было точно установлено.

Пациенты пожилого возраста

Меры предосторожности при адъювантном лечении рака молочной железы

Данные о применении Доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет ограничены.

Меры предосторожности при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

У пациентов, получавших доцетаксел каждые три недели, частота сопутствующих изменений ногтей наблюдалась на ≥ 10% выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Частота связанных с этим лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥ 10% выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет.

Меры предосторожности при лечении гормоночувствительного рака предстательной железы

Реакция гиперчувствительности, нейтропения, анемия, задержка жидкости, одышка и изменения ногтей были зарегистрированы у большего количества пациентов, получавших доцетаксел в возрасте ≥65 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. Ни одно из этих повышений частоты не достигало 10% разницы с контрольной группой.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с более молодыми пациентами, нейтропения, анемия, диарея, одышка и инфекции верхних дыхательных путей чаще встречались (как минимум на 10%).

Меры предосторожности при лечении рака аденокарциномы желудка

Частота серьезных нежелательных реакции была выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами. Частота следующих нежелательных реакции (всех степеней): вялость, стоматит, нейтропеническая инфекция встречалась на ≥ 10% выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. При применении ДЦФ следует обеспечить строгое наблюдение за пациентами пожилого возраста.

Спирт этиловый

Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл и Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл содержат 50 об. % этанола, т.е. до 395,0 мг (0,5 мл) на флакон и до 1580.0 мг (2 мл) на флакон. Препарат вреден для лиц, страдающих алкоголизмом. Этот факт следует принимать во внимание в случае беременных или женщин, кормящих грудью, детей и групп высокого риска, таких как пациенты с заболеванием печени или эпилепсией.

Следует рассматривать возможное воздействие алкоголя, содержащегося в препарате, на центральную нервную систему.

Во время беременности или лактации

Беременность

Информации о применении доцетаксела беременными женщинами нет. В ходе доклинического исследования было доказано, что он оказывает эмбриотоксическое и фетотоксическое действия, а также снижает фертильность. Подобно другим цитотоксическим лечебным препаратам, доцетаксел может причинить вред плоду при введении беременным женщинам. Поэтому Доцетаксел-Келун-Казфарм нельзя применять во время беременности, если нет четких показаний к его применению.

Женщинам детородного возраста, получающим Доцетаксел, следует советовать избегать беременности, а в случае беременности незамедлительно поставить в известность лечащего врача.

Период лактации

Доцетаксел является липофильным веществом, но неизвестно, выделяется ли он с грудным молоком. Следовательно, из-за возможного развития нежелательных реакций у грудных детей, кормление грудью следует прекратить на весь период лечения доцетакселом.

Фертильность

Во время лечения следует использовать эффективный способ контрацепции.

В неклинических исследованиях доцетаксел оказывает генотоксическое воздействие и может снизить фертильность у мужчин. Следовательно, мужчинам, находящимся на лечении доцетакселом, рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения и в последующие после него 6 месяцев и обратиться за советом по консервации спермы до лечения.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами не проводилось.

Количество алкоголя в этом лекарственном препарате может снизить способность пациентов управлять автомобилем или рабочими машинами

Рекомендации по применению

Применение Доцетаксел-Келун-Казфарм должно ограничиваться отделениями, специализирующимися в цитотоксической химиотерапии.

Доцетаксел-Келун-Казфарм должен вводиться исключительно под наблюдением квалифицированного врача, компетентного в цитотоксической химиотерапии пациентов.

Режим дозирования

При раке молочной железы, немелкоклеточном раке лёгкого, раке желудка, раке головы и шеи премедикация заключается в назначении перорального кортикостероидного препарата, такого как дексаметазон в дозе 16 мг в день (то есть, по 8 мг 2 раза в день), в течение 3 дней, к премедикации приступают

за 1 день до введения Доцетаксел, если нет противопоказаний. При раке простаты, в виду одновременного применения преднизона или преднизолона рекомендуемый режим премедикации состоит из 8 мг перорального дексаметазона за 12 часов, 3 часа и 1 час до инфузии Доцетакселом. В профилактических целях можно применять гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) для сведения к минимуму риска развития гематологической токсичности.
Доцетаксел вводят в одночасовой инфузии, каждые 3 недели.
Рак молочной железы
Для адъювантной терапии операбельного рака молочной железы с поражёнными и непоражёнными лимфоузлами рекомендуемая доза Доцетаксел составляет 75 мг/м^2, вводится через 1 час после 50 мг/м^2 доксорубицина и 500 мг/м^2 циклофосфамида, каждые 3 недели, в течение 6 циклов (режим ДДЦ) (см. также «Корректирование дозы во время лечения»).
Для лечения пациентов с местно – распространённым или метастатическим раком молочной железы рекомендуемая доза Доцетаксел в качестве мототерапии составляет 100 мг/м^2. Для проведения лечения первой линии, 75 мг/м^2 Доцетаксел вводят в комбинации с доксорубицином (50 мг/м^2).
В комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза Доцетаксел составляет 100 мг/м^2 каждые 3 недели, при этом трастузумаб вводится еженедельно. Первая инфузия Доцетаксела назначается на следующий день после первой дозы трастузумаба. Последующие дозы Доцетаксел вводят непосредственно после завершения инфузии трастузумаба, если предшествующая доза трастузумаба хорошо переносилась. Дозы и способ введения трастузумаба смотрите (см.) в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.
В комбинации с капецитабином рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2, каждые 3 недели, в комбинации с капецитабином по 1250 мг/м^2 дважды в день (в течение 30 минут после приёма пищи) в течение 2 недель с последующим недельным перерывом. Расчёт дозы капецитабина с учётом площади поверхности тела см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.
Немелкоклеточный рак лёгкого
Рекомендуемый режим дозирования для пациентов, ранее не получавших химиотерапии и находящихся на лечении по поводу немелкоклеточного рака лёгкого, заключается в 75 мг/м^2 Доцетаксел, непосредственно после чего следуют 75 мг/м^2 цисплатина в течение 30-60 минут. В качестве монотерапии для лечения пациентов после неэффективной, предшествующей химиотерапии на основе на платины рекомендуемая доза равна 75 мг/м^2.
Рак предстательной железы
Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы. Рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2. Преднизон или преднизолон 5 мг перорально два раза в день вводят непрерывно. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

Рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели в течение 6 циклов. Преднизон или преднизолон 5 мг перорально 2 раза в день, непрерывно.

Аденокарцинома желудка

Рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в одночасовой инфузии с последующими 75 мг/м^2 цисплатина в 1-3-часовой инфузии (обе инфузии только в первый день), затем 750 мг/м^2/сутки 5-фторурацила в непрерывной, 24-часовой инфузии в течение 5 дней, начиная с момента окончания цисплатиновой инфузии. Лечение повторяют каждые 3 недели. Необходимо проводить премедикацию антиэметическими средствами и соответствующую гидратацию в связи с введением цисплатина. В профилактических целях следует применять Г-КСФ для снижения риска развития гематологической токсичности (см. также Корректирование дозы во время лечения).

Рак головы и шеи

Следует проводить премедикацию антиэметическими препаратами и соответствующую гидратацию (до и после введения цисплатина). Профилактический Г-КСФ можно использовать для уменьшения риска гематологической токсичности.

- Начальная химиотерапия с последующей лучевой терапией:

Для начальной терапии неоперабельной, местно – распространённой плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ) рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в одночасовой инфузии, после которой в течение 1 часа вводят 75 мг/м^2 цисплатина в первый день, затем в непрерывной инфузии вводят 5-фторурацил в дозе 750 мг/м^2/сутки на протяжении 5 дней. Эту схему повторяют каждые 3 недели в течение 4 циклов. Вслед за химиотерапией следует проводить лучевую терапию.

- Начальная химиотерапия с последующей химио-лучевой терапией:

Для начальной терапии пациентов с местно – распространённом (технически нерезектабельная, малая вероятность хирургического излечения и намерение сохранить орган) плоскоклеточном раке головы и шеи (ПКРГШ) рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в одночасовой внутривенной инфузии в первый день, вслед за которой в течение от 30 минут до 3 часов вводят 100 мг/м^2 цисплатина, затем в непрерывной инфузии вводят 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м^2/сутки с первого по четвёртый дни. Эту схему повторяют каждые 3 недели в течение 3 циклов. Вслед за химиотерапией должна назначаться химио-лучевая терапия.

Изменение доз цисплатина и 5-фторурацила см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Корректирование дозы во время лечения:

Доцетаксел нужно применять, когда число нейтрофилов ≥ 1.500 клеток/мм^3. В случае развития фебрильной нейтропенией с числом нейтрофилов < 500 клеток/мм^3 на протяжении больше 1 недели, с тяжёлыми или кумулятивными кожными реакциями или с тяжёлой периферической

невропатией во время лечения Доцетакселом, доза Доцетаксела подлежит снижению со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Если при дозе 60 мг/м^2 выше перечисленные реакции не разрешатся, лечение следует прекратить.

Адъювантная терапия рака молочной железы

Следует взвесить необходимость первичной профилактики с помощью Г-КСФ в случае пациентов, получивших адъювантную терапию Доцетакселом, доксорубицином и циклофосфамидом (ДДЦ) по поводу рака молочной железы. Для пациентов с фебрильной нетропенией и/или нейтропенической инфекцией дозу Доцетаксела следует снизить до 60 мг/м^2 во всех последующих циклах.

В случае стоматита 3 или 4 степени дозу следует снизить до 60 мг/м^2.

В комбинации с цисплатином

Для пациентов с начальной дозой Доцетаксела, равной 75 мг/м^2, в комбинации с цисплатином и с наименьшим числом тромбоцитов, составляющим менее 25.000 клеток/мм^3 во время предыдущего курса терапии, а также для пациентов с фебрильной нейтропенией или тяжёлой негематологической токсичностью дозу Доцетаксела в последующих циклах следует снизить до 65 мг/м^2. Корректировку дозы цисплатина см. в соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

В комбинации с капецитабином

- изменение дозы капецитабина см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.
- при первых признаках токсичности 2 степени, персистирующих на момент следующего лечения препаратом Доцетаксела в комбинации с капецитабином, лечение следует отложить до тех пор, пока токсичность не снизится до 0-1 степени; лечение возобновляют с применением 100 % исходной дозы.
- при повторном развитии токсичности 2 степени или при первом появлении токсичности 3 степени на любом этапе лечебного цикла, лечение следует отложить до тех пор, пока токсичность снизится до 0-1 степени, затем лечение Доцетакселом возобновляют, применяя дозу 55 мг/м^2.
- при любых последующих проявлениях токсичности или при токсичности 4 степени, введение Доцетаксела следует прекратить.

Изменение дозы трастузумаба см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

В комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом

Если, несмотря на применение Г-КСФ, имеет место эпизод фебрильной нейтропении, затяжной нейтропении или связанной с нейтропенией инфекции, дозу Доцетаксела следует снизить с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2. Если последуют эпизоды осложнённой нейтропении, дозу Доцетаксела нужно снизить с 60 до 45 мг/м^2. В случае тромбоцитопении 4 степени дозу Доцетаксела следует снизить с 75 до 60 мг/м^2. Продолжать лечение последующими циклами Доцетаксела следует только после того, как число нейтрофилов не восстановится до уровня> 1.500 клеток/мм^3, а число

тромбоцитов не восстановится до уровня> 100.000 клеток/мм^3. Лечение следует прекратить, если эти симптомы токсичности сохраняются.
Изменение рекомендуемых доз в случае токсичности у пациентов, получающих Доцетаксела в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом (5-ФУ):

Токсичность	**Корректирование дозы**
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: затем снизить дозу доцетаксела на 20%.
Диарея 4 степени	Первый эпизод: снизить дозы Доцетаксела и 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: прекратить лечение.
Стоматит (мукозит) 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу 5-ФУ на 20%. Второй эпизод: исключить только 5-ФУ из всех последующих циклов. Третий эпизод: снизить дозу Доцетаксела на 20%.
Стоматит (мукозит) 4 степени	Первый эпизод: исключить только 5-ФУ из всех последующих циклов. Второй эпизод: снизить дозу Доцетаксела на 20%.

Корректировку доз цисплатина и 5-фторурацила см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению препаратов.
Пациентам со плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) и осложнённой нейтропенией (включая затяжную нейтропению, фебрильную нейтропении или инфекцию) во всех последующих циклах рекомендовано применение Г-КСФ для обеспечения профилактической защиты (например, в дни 6-15).

Особые популяции

Пациенты с нарушением функции печени

На основании фармакокинетических данных, полученных при монотерапии Доцетаксела с 100 мг/м^2 для пациентов с увеличением активности трансаминазы [АСТ и/или АЛТ] более, чем в 1,5 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и щелочной фосфатазы более, чем в 2,5 раза выше ВПН рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м^2. При уровне билирубина в сыворотке выше ВПН и/или при уровнях АСТ и АЛТ, превышающих ВПН более, чем в 3,5 раза, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы более, чем в 6 раз выше ВПН, снижение дозы не рекомендовано - Доцетаксел не следует применять в случае отсутствия строгих показаний.
В случае комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом для лечения аденокарциномы желудка, для пациентов с АЛТ и/или АСТ, превышавшей ВПН в 1,5 раза, в сочетании с уровнем щелочной фосфатазы выше ВПН в 2,5 раза и уровнем билирубина выше ВПН снижение дозы не рекомендовано

– Доцетаксел не следует применять, если нет строгих показаний. Данных о лечении пациентов с нарушением функции печени, лечившихся комбинацией доцетаксела по другим показаниям отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Исходя из данных фармакокинетического анализа популяции, специальных указаний по применению препарата пациентам пожилого возраста нет.

В случае комбинации с капецитабином для пациентов в возрасте 60 лет и старше рекомендуется снижение начальной дозы капецитабина до 75% дозы (см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина).

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность Доцетаксела при назофарингеальной карциноме у детей в возрасте от 1 месяца до < 18 лет не установлены.

Не обосновано применение Доцетаксела в педиатрической популяции при показаниях рака молочной железы, немелкоклеточный рак лёгких, рак простаты, карцинома желудка и рак головы и шеи, не включая II и III типы менее дифференцированной назофарингеальной карциномы.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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 не известен. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует, как можно быстрее, назначить Г-КСФ. При необходимости-симптоматическая терапия.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее частыми побочными реакциями на доцетаксел, назначаемый в качестве монотерапии являются нейтропения [(обратимая и некумулятивная) с наименьшим числом клеток в среднем, на 7 день, средняя продолжительность тяжёлой нейтропении (число нейтрофилов < 500 клеток/м^3 составила 7 дней)], анемия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит, диарея и астения.

Нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при назначении его в комбинации с трастузумабом, возникали в ≥10%. По сравнению с монотерапией доцетакселом, при назначении его в комбинации с трастузумабом отмечалось повышение частоты серьёзных нежелательных реакций (40% в сравнении с 31%) и нежелательных реакций 4 степени (34% в сравнении с 23%).

Что касается комбинации с капецитабином, представлены наиболее частые, связанные с лечением нежелательные реакции, которые отмечались при

лечении рака молочной железы с неудачным лечением антрациклинами (≥ 5%).
Доцетаксел в комбинации с преднизоном или преднизолоном, представлены нежелательные реакции, возникающие в течение 6 циклов лечения доцетакселом и встречающиеся как минимум на 2% чаще в группе лечения доцетакселом по сравнению с контрольной группой при лечении гормоночувствительного рака предстательной железы.
Следующие нежелательные реакции часто наблюдаются при применении доцетаксела:
Часто(≥ 1/100-<1/10)
- реакции пгиперчувствительности, как правило, через несколько минут после начала инфузии доцетаксела и обычно, лёгкой или средней степеней тяжести. Наиболее частыми симптомами являются гиперемия, сыпь с зудом или без него, ощущение стеснения в груди, боль в спине, одышка, высокая температура или озноб. Тяжёлые реакции протекали с гипотензией и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью (эритемой).
- признаки нарушения нервной чувствительности лёгкой и средней степеней тяжести, характеризующиеся парестезией, дизестезией и болями, в т.ч. жгучими. Нарушения нейромоторики выражаются, главным образом, в слабости. При развитии тяжёлой периферической нейротоксичности требуется снизить дозу.
- обратимые кожные реакции, считающиеся, как правило, лёгкими или умеренно выраженными. Реакции характеризовались сыпью, в т.ч. местными высыпаниями, главным образом, на ногах и руках (в т.ч. тяжёлая форма синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии), а также на предплечьях, лице и груди, часто сопровождавшиеся зудом. Обычно, высыпания появлялись в течение недели после инфузии доцетаксела. Тяжёлые симптомы регистрировали реже: высыпания с последующей десквамацией, в редких случаях вынуждавшие прервать или отменить лечение доцетакселем. Тяжёлые изменения ногтей характеризовались гипопигментацией или гиперпигментацией и иногда болями и онихолизисом.
- реакции на месте введения инфузии, обычно, носили лёгкую форму и заключались в гиперпигментации, воспалении, покраснении или сухости кожи, флебите или кровоподтёке и отёке вены.
Задержка жидкости проявлялась в виде периферических отёков и реже в виде плеврального выпота, перикардиального выпота, асцита и увеличения веса тела. Периферические отёки, обычно, начинаются на нижних конечностях, могут принимать генерализованную форму с увеличением веса тела на 3 и более кг. Частота и степень тяжести задержки жидкости носят кумулятивный характер.
Доцетаксел в дозе 100 мг/м^2 в качестве монотерапии при лечении рака молочной железы
Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции (в т.ч. сепсис и пневмония, летальный исход в 1,7 %)

- нейтропения, в т.ч. фебрильная, анемия
- гиперчувствительность
- анорексия
- периферическая сенсорная и моторная нейропатия, дисгевзия
- одышка
- стоматит, диарея, тошнота, рвота
- алопеция, кожные реакции, нарушения со стороны ногтей
- миалгия
- задержка жидкости, астения, боль

Часто (≥ 1/100-<1/10)
- инфекции, связанные с нейтропенией
- тромбоцитопения
- аритмия
- гипотензия, гипертензия, геморрагия
- запор, боли в животе, желудочно-кишечное кровотечение
- артралгия
- реакции на месте введения инфузии, несердечные боли в груди
- высокий билирубин в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение АСТ и АЛТ

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)
- сердечная недостаточность
- эзофагит

Редко (≥ 1/10.000-<1/1.000)
- эпизоды кровотечения, сопровождавшиеся тромбоцитопенией 3/4 степени.

Очень редко (<1/10.000)
- необратимая алопеция

73% кожных реакций разрешаются в течение 21 дня

Доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в качестве монотерапии при лечении немелкоклеточного рака лёгкого

Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, рвота, диарея
- алопеция, кожные реакции
- астения
- задержка жидкости, боли

Часто(≥ 1/100-<1/10)
- фебрильная нейтропения
- гиперчувствительность (нетяжёлая)
- периферическая моторная нейропатия
- аритмия (нетяжёлая)
- гипотензия
- запор

- нарушения со стороны ногтей
- миалгия
- повышение билирубина в крови

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с доксорубицином при лечении рака молочной железы

Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции
- нейтропения в т.ч. фебрильная, анемия, тромбоцитопения
- периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, диарея, рвота, запор
- алопеция, нарушения со стороны ногтей, кожные реакции (нетяжёлые)
- астения, задержка жидкости, боль

Часто (≥ 1/100-<1/10)
- гиперчувствительность
- анорексия
- периферическая моторная нейропатия
- сердечная недостаточность, аритмия (нетяжёлая)
- миалгия
- реакции на месте введения
- повышение билирубина и щелочной фосфатазы в крови

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)
- гипотензия
- повышение АСТ и АЛТ

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином при лечении немелкоклеточного рака лёгкого

Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- гиперчувствительность
- анорексия
- периферическая сенсорная и моторная нейропатия
- тошнота, рвота, диарея, стоматит
- алопеция, нарушения со стороны ногтей, кожные реакции
- миалгия
- астения, задержка жидкости, лихорадка

Часто (≥ 1/100-<1/10)
- фебрильная нейтропения
- аритмия
- гипотензия
- запор
- реакции на месте введения, боль
- повышение билирубина в крови, повышение АЛТ

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)
- сердечная недостаточность
- повышение АСТ и щелочной фосфатазы в крови

Доцетаксел 100 мг/м^2 в комбинации с трастузумабом при лечении рака молочной железы
Очень часто (≥ 1/10)
- гематологическая токсичность: нейтропения, фебрильная нейтропения (в т.ч. нейтропения, протекающая с лихорадкой на фоне антибиотиков) или нейтропенический сепсис
- анорексия
- бессонница
- парестезия, головная боль, дисгевзия, гипоестезия
- усиление слёзоотделения, конъюнктивит
- лимфоотек
- эпистаксис, фаринголарингеальная боль, назофарингит, одышка, кашель, ринорея
- тошнота, рвота, диарея, запор, стоматит, диспепсия, боли в животе
- алопеция, эритема, сыпь, нарушения со стороны ногтей
- миалгия, артралгия, боли в конечностях, костях и спине
- астения, периферический отёк, пирексия, усталость, воспаление слизистых оболочек, боль, гриппоподобное состояние, боли в грудной клетке, озноб
- увеличение массы тела
Часто (≥ 1/100-<1/10)
- сердечная недостаточность
- летаргия
Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с капецитабином при лечении рака молочной железы
Очень часто (≥ 1/10)
- нейтропения, анемия
- анорексия, снижение аппетита
- дисгевзия, парестезия
- усиление слёзоотделения
- фаринголарингеальная боль
- тошнота, рвота, стоматит, диарея, запор, боли в животе, диспепсия
- синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, алопеция, нарушения со стороны ногтей
- миалгия, артралгия
- астения, пирексия, усталость/слабость, периферические отёки
Часто (≥ 1/100-<1/10)
- кандидоз ротовой полости
- тромбоцитопения
- дегидратация
- головокружение, головная боль, периферическая нейропатия
- одышка, кашель, эпистаксис
- боли в верхнем отделе живота, сухость во рту
- дерматит, эритематозная сыпь, обесцвечивание ногтей, онихолизис
- боли в конечностях и спине
- летаргия, боль

- снижение массы тела, повышение билирубина в крови

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с преднизоном или преднизолоном при лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы.

Очень часто (≥ 1/10)

- инфекции
- нейтропения, анемия
- анорексия
- периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия
- тошнота, рвота, стоматит/фарингит, диарея
- алопеция, нарушения со стороны ногтей (нетяжёлое)
- усталость, задержка жидкости

Часто (≥ 1/100-<1/10)

- тромбоцитопения, фебрильная нейтропения
- гиперчувствительность
- периферическая моторная нейропатия
- усиление слёзоотделения
- снижение функциональной способности левого желудочка
- эпистаксис, одышка, кашель
- экфолиативная сыпь
- артралгия, миалгия

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с преднизоном или преднизолоном при лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы высоким риском.

Очень часто (≥ 1/10)

- анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная
- бессонница
- периферическая сенсорная нейропатия
- головная боль
- одышка, кашель, инфекции верхних дыхательных путей
- диарея, стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм
- алопеция, нарушения со стороны ногтей
- миалгия
- летаргия, гриппоподобные симптомы, астения, задержка жидкости

Часто (≥ 1/100-<1/10)

- гиперчувствительность
- диабет
- анорексия
- головокружение
- нарушение зрения
- гипотензия
- фарингит
- рвота
- сыпь

- лихорадка, кандидоз полости рта, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокалиемия

Адъювантная терапия 75 мг/м^2 Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов с раком молочной железы с поражением и без поражения лимфоузлов, суммарные данные

Очень часто (≥ 1/10)

- инфекции, нейтропеническая инфекция
- анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная, тромбоцитопения
- анорексия
- дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия
- конъюнктивит
- приливы жара
- тошнота, рвота, стоматит, диарея, запор
- алопеция, кожные нарушения, нарушения со стороны ногтей
- миалгия, артралгия
- аменорея
- астения, пирексия, периферические отёки

Часто (≥ 1/100-<1/10)

- гиперчувствительность
- периферическая моторная нейропатия
- усиленное слёзоотделение
- аритмия
- гипотензия, флебит
- кашель
- боли в животе
- увеличение массы тела, снижение массы тела

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)

- синкопе, нейротоксичность, сонливость
- лимфоотек

Редко (≥ 1/10.000-<1/1.000)

- застойная сердечная недостаточность
- острая лейкемия (миелодиспластический синдром)

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом при аденокарциноме желудка

Очень часто (≥ 1/10)

- инфекции, в т.ч. нейтропенические
- анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная, тромбоцитопения
- гиперчувствительность
- анорексия
- периферическая сенсорная нейропатия
- диарея, тошнота, стоматит, рвота
- алопеция
- летаргия, лихорадка, задержка жидкости (тяжелая/жизнеугрожающая 1%)

Часто (≥ 1/100-<1/10)

- головокружение, периферическая моторная нейропатия

- усиление слёзоотделения
- снижение слуха
- аритмия
- запор, желудочно-кишечные боли, эзофагит/дисфагия/одинофагия
- зуд с сыпью, нарушения со стороны ногтей, шелушение кожи

Доцетаксел 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом при раке головы и шеи

Начальная химиотерапия с последующей радиотерапией

Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции, в т.ч. нейтропенические
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, периферическая сенсорная нейропатия
- тошнота, стоматит, диарея, рвота
- алопеция
- летаргия, гипертермия, задержка жидкости, отёки

Часто (≥ 1/100-<1/10)
- раковые боли
- фебрильная нейтропения
- гиперчувствительность (нетяжёлая)
- головокружение
- усиление слёзоотделения, конъюнктивит
- снижение слуха
- ишемия миокарда
- венозные изменения
- запор, эзофагит/дисфагия/одинофагия, боли в животе, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение
- зудящая сыпь, сухость кожи, шелушение кожи
- миалгия
- увеличение массы тела

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)
- аритмия

Начальная химиотерапия с последующей химиорадиотерапией

Очень часто (≥ 1/10)
- инфекции
- нейтропения, в т.ч. фебрильная, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, периферическая сенсорная нейропатия
- снижение слуха
- тошнота, стоматит, рвота, диарея, эзофагит/дисфагия/одинофагия, запор
- алопеция, зудящая сыпь
- летаргия, пирексия, задержка жидкости, отёки
- снижение массы тела

Часто (≥ 1/100-<1/10)
- нейтропеническая инфекция

- раковые боли
- головокружение, периферическая моторная нейропатия
- усиление слёзоотделения
- аритмия
- диспепсия, желудочно-кишечные боли, желудочно-кишечное кровотечение
- сухость и шелушение кожи
- миалгия

Нечасто (≥ 1/1.000-<1/100)

- гиперчувствительность
- конъюнктивит
- ишемия миокарда
- венозные изменения
- увеличение массы тела

Опыт в постмаркетинговом периоде

- острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром в связи с доцетакселем при применении в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией
- подавление функции костного мозга и другие нежелательные гематологические реакции. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВК), часто в связи с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.
- анафилактический шок, иногда со смертельным исходом. Реакции гиперчувствительности (частота неизвестна) при применении доцетаксела у пациентов, у которых ранее наблюдались реакции гиперчувствительности на паклитаксел.
- редкие случаи конвульсии или временная потеря сознания в связи с применением доцетаксела. Иногда эти реакции развивались во время инфузии лекарственного препарата
- временное нарушение зрения (вспышки света, световые пятна, скотома), типично возникавшие во время инфузии лекарственного препарата и вместе с реакциями гиперчувствительности. Они носили обратимый характер по прекращении инфузии. Были зарегистрированы случаи усиленного слёзоотделения, в том числе и с конъюнктивитом в результате обструкции слёзного канала, приводящего к избыточному слёзообразованию.
- редкие случаи ототоксичности, снижение слуха и/или потеря слуха
- редкие случаи инфаркт миокарда. случаи желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию (частота неизвестна), иногда с летальным исходом, у пациентов, получавших доцетаксел в комбинированных схемах, включающих доксорубицин, 5-фторурацил и/или циклофосфамид.
- редкие случаи венозной тромбоэмболии
- редкие случаи синдрома острого респираторного дистресса, интерстициальной пневмонии и фиброза лёгких; радиационный пневмонит у пациентов, одновременно получавших лучевую терапию

- редкие случаи обезвоживание в результате гастроинтестинальных изменений, перфорации, ишемического колита, колита и нейтропенического энтероколита, заворот кишок и кишечная непроходимость
- очень редкие случаи гепатита, иногда со смертельным исходом, прежде всего у пациентов с предварительно существовавшим заболеванием печени.
- кожная красная волчанка и буллёзные высыпания, такие как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез. В связи с применением доцетаксела были зарегистрированы склеродермоподобные изменения, которым обычно предшествовал периферический лимфоотек. Постоянная алопеция (частота неизвестна).
- почечная недостаточность; примерно в 20% данных случаев не было факторов риска развития острой почечной недостаточности, таких как сопутствующие нефротоксические лекарственные препараты и желудочно-кишечные нарушения
- редкие случаи ретроспективной реакции на облучение, задержка жидкости без эпизодов острой олигурии или гипотензии, обезвоживание и отёк лёгких
- случаи электролитного дисбаланса. Гипонатриемия, связанная с обезвоживанием, рвотой и пневмонией. Гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, обычно связанные с желудочно-кишечными расстройствами и, в частности, с диареей. Синдром лизиса опухоли с потенциально летальным исходом (частота неизвестна).
- развитие миозита при применении доцетаксела (частота неизвестна).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля качества Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz
или
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
http://www.drugsafety.ru

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
1 один флакон (20 мг/мл) содержит
активное вещество – доцетаксел безводный 20 мг
вспомогательные вещества: кислота лимонная безводная, этанол безводный, полисорбат 80
1 флакон (80 мг/4 мл) содержит

активное вещество – доцетаксел безводный 80 мг
вспомогательные вещества: кислота лимонная безводная, этанол безводный, полисорбат 80

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Бесцветная или бледно-желтого цвета жидкость.

Форма выпуска и упаковка
По 1 мл (для фасовки 20 мг/мл) или 4 мл (для фасовки 80 мг/4 мл) концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения
2 года
Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения
Хранить при температуре от 2 °С до 25 °С в защищенном от света месте.
Разбавленный раствор должен быть использован сразу после приготовления, раствор для инфузий должен быть использован в течение 4-х часов (включая часовую инфузию) при комнатной температуре и обычных условиях освещенности.
Не использованное содержимое уничтожить!
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан, Алматинская область Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных

средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2026 ж. «22» сәуір
№ N093562, №N093565 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

Саудалық атауы
Доцетаксел-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы
Доцетаксел

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат 20 мг/мл, 80 мг/4мл

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Өсімдік алкалоидтары және табиғи жолмен алынған басқа препараттар. Таксандар. Доцетаксел.
АТХ коды L01CD02

Қолданылуы
- *сүт безінің обыры*
Доцетаксел препаратының доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктірілімі лимфалық түйіндері зақымданған және зақымданбаған, сүт безінің операбельді обыры бар пациенттерді адъювантты емдеуге арналған.
Лимфалық түйіндері зақымданбаған сүт безінің операбельді обыры бар пациенттерде тек сүт безінің обыры ерте сатыдағы алғашқы емді халықаралық критерийге сай химиялық ем ала алатын пациенттерге ғана адъювантты 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 емге 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.
- *қуықасты безінің обыры*
Доцетакселдің преднизонмен немесе преднизолономен біріктірілімі қуық асты безінің метастаздық гормон резистентті обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.
Доцетакселдің преднизонмен немесе преднизолономен біріктірілімі қуық асты безінің метастаздық гормонға сезімтал обыры бар пациенттерді емдеуге арналған.
- *асқазан 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 жалпақжасушалы обыры бар пациенттерді бастапқы емдеуге арналған.

Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар
- әсер етуші затқа немесе препараттың қандай да бір қосымша заттарына аса жоғары сезімталдық
- нейтрофилдердің бастапқы деңгейі <1.500 жасуша/мм^3
- деректердің жоқ болуына байланысты бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- біріктіріп тағайындалған жағдайда басқа дәрілік препараттардың қарсы көрсетілімдерін ескерген жөн

Қолдану кезіндегі қажетті сақтау шаралары
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.
Үйлесімсіздік
Дәрілік препаратты төменде көрсетілгендерді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.
Вена ішіне енгізуге дайындық
Инфузиялық ерітінді дайындау
Осы препаратпен бірге (Доцетаксел-Келун-Қазфарм 20 мг/мл немесе Доцетаксел-Келун-Қазфарм 80 мг/4 мл, инфузияға арналған ерітіндіге арналған концентрат, ол тек 1 құтыдан тұрады) 2 құтыдан (концентрат және еріткіш) тұратын басқа Доцетаксел препараттарын қолданбаңыз.
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 тоңазытқышта сақталса, онда пайдалану алдында препараттары бар қораптардың қажетті санын қолданғанға дейін 25ºС-ден төмен температурада 5 минут бойы ұстау керек.
Науқасқа қажетті дозаны алу үшін инфузияға арналған ерітінді дайындауға Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының бір құтысынан артық қажет болуы мүмкін. Калибрленген шприцті пайдаланып, асептика ережелерін сақтай отырып, инфузияға арналған ерітінді дайындау үшін Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының қажетті мөлшерін алыңыз.
Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл және Доцетаксел-Келун-Казфарм 80 мг/4 мл құтыларында доцетаксел концентрациясы 20 мг/мл құрайды.
Инфузияға арналған ерітінді дайындау үшін Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратының қажетті көлемін инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі бар инфузиялық қалтаға немесе инфузиялық ыдысқа 250 мл бір инъекция (бір бүрку) арқылы енгізу қажет.
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 ºС 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 қолданылмаса, сақтау шарттары мен мерзіміне пайдаланушы жауап береді.
Доцетаксел-Келун-Казфарм концентратын инфузиялық ерітіндіде ұсыныстарға сәйкес сұйылтқаннан кейін препараттың дайын ерітіндісін 25ºС төмен температурада сақтағанда 4 сағат ішінде тұрақты. Оны 4 сағат бойына (вена ішіне инфузия енгізу үшін қажетті бір сағатты қоса) пайдалану керек.
Препараттың құрамында ПВХ жоқ материалдан дайындалған инфузиялық ыдыстарда нұсқауларға сәйкес дайындалған дайын ерітіндісінің физикалық және химиялық тұрақтылығы, егер ол 2º С және 8º 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 зат қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі
Бұл дәрілік препараттағы алкоголь мөлшері басқа дәрілік препараттардың әсеріне ықпал етуі мүмкін.
In vitro сынақтар Доцетакселдің метаболизмі бір мезгілде қабылданатын Р450-3А цитохромын индукциялайтын, тежейтін немесе циклоспорин, кетоконазол, эритромицин 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.
CYP3A4 тежегіштерімен біріктірілген жағдайда метаболизмнің төмендеуі нәтижесінде доцетакселдің жағымсыз реакциялар жиілігі артуы мүмкін. Егер күшті CYP3A4 тежегіштерін (мысалы, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин және вориконазол) бір мезгілде қолданудан аулақ болу мүмкін болмаса, доцетаксел дозасын мұқият клиникалық бақылау және түзету қажет. Пациенттерді қамтитын фармакокинетикалық

зерттеуде күшті CYP3A4 тежегіші кетоконазолмен доцетакселді бір мезгілде қолдану Доцетаксел клиренсінің 49%-ға айтарлықтай төмендеуіне әкеледі.
Доцетакселдің фармакокинетикасы преднизонның қатысуымен қуық асты бездерінің метастаздық обыры бар пациенттерде зерттелді. Доцетаксел CYP3A4 арқылы метаболизденеді; преднизон, белгілі болғандай, CYP3A4-ті индукциялайды.
Доцетаксел фармакокинетикасына преднизонның статистикалық тұрғыдан маңызды әсерлері байқалған жоқ.
Доцетаксел ақуыздармен өте жақсы байланысады (>95%). Доцетакселдің бір мезгілде тағайындалатын *in vivo* дәрілік заттармен өзара әрекеттесулеріне ресми зерттеулердің жоқ екендігіне қарамастан, ақуыздармен берік 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, доксорубицин 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.

Арнайы ескертулер
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 аса 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 ≥ 1.500 жасуша/мм^3 деңгейіне дейін қалпына келген кезде қайта жаңғыртқан жөн.

Ауыр нейтропения (7 күн ішінде және одан ұзағырақ < 500 жасуша/мм^3) 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 адъювантты емін қабылдап жүрген пациенттер жағдайында қарастырған жөн. ДДЦ қабылдап жүрген пациенттерге мұқият бақылау жүргізген жөн.

Асқазан-ішек жолы тарапынан реакциялар

Нейтропениямен ауыратын, әсіресе АІЖ тарапынан асқыну қаупі бар пациенттерде сақ болу ұсынылады. Көптеген жағдайлар доцетаксел қолданатын емнің бірінші немесе екінші циклі кезінде байқалғанымен, энтероколит емдеудің кез келген кезеңінде дамуы және ауру басталғаннан кейінгі бірінші күні өлімге әкелуі мүмкін. АІЖ тарапынан ауыр уытты реакциялардың күрделі белгілерін ерте анықтау үшін пациенттерді мұқият бақылау керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Пациенттер, әсіресе бірінші және екінші инфузия кезінде жоғары сезімталдық реакцияларын анықтау үшін қатаң бақылануы тиіс. Аса жоғары сезімталдық реакциялары доцетакселмен инфузияның алғашқы минуттарында пайда болуы мүмкін, сондықтан гипотензия мен бронхтың түйілуін емдеу үшін қажетті барлық дәрілер дайын тұруы тиіс. Аса 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. Аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясы орын алған пациенттерде Доцетакселмен қайтадан емдеуге болмайды. Паклитакселді қолдану кезінде бұрын аса жоғары сезімталдық реакциясын бастан өткерген пациенттерде доцетакселге, оның ішінде анағұрлым ауыр пациенттерге аса жоғары

сезімталдық реакциясының даму қаупі бар. Доцетаксел терапиясы басталған кезде мұндай пациенттерді мұқият бақылау керек.

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 доцетаксел қолдануды тоқтату керек.

Стивенс–Джонсон синдромы (СДС) және уытты эпидермальді некролиз (УЭН) және жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP) сияқты ауыр тері реакциялары доцетаксел препаратын қабылдаған кезде туындауы мүмкін. Пациенттер тері көріністерінің белгілері мен симптомдары туралы хабардар болуы және қатаң бақылауы тиіс. Доцетакселді ауыр тері реакцияларының белгілері мен симптомдарының бірінші көрінісінде тоқтату керек.

Сұйықтық іркілісі

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

Респираторлық бұзылулар

Мыналар тіркелген - жедел респираторлы дистресс-синдромы, интерстициялық пневмонит, өкпенің интерстициялық ауруы, өкпе фиброзы және тыныс алудың жеткіліксіздігі мен өлімге әкелуі мүмкін. Сәулелік пневмонит жағдайлары қатар жүретін радиотерапия алатын пациенттерде тіркелді.

Өкпе симптомдарының жаңадан дамыған немесе нашарлаған жағдайында, пациенттер жедел тексеруден, мұқият қадағалаудан өтулері тиіс және тиісті ем алулары керек. Доцетакселмен емді диагнозды анықтағанға дейін тоқтату ұсынылады. Демеуші күтім шараларын дер кезінде пайдалану жағдайды жақсартуға көмектесуі мүмкін. Доцетакселмен емдеуді қайта бастау артықшылығын мұқият қарастырған жөн.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Доцетакселдің 100 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 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 пациенттер үшін доцетакселдің ұсынылатын дозасы 75 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.
Доксурубицинмен, 5-фторурацилмен және / немесе циклофосфамидпен үйлесімде доцетаксел қабылдаған пациенттерде қарыншалық тахикардияны қоса (кейде өліммен аяқталатын) қарыншалық аритмия туралы айтылды. Жүрек функциясының бастапқы (емдеу басталғанға дейін) көрсеткіштерін бағалау ұсынылады.
Көздің 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.
Екінші қатерлі түзілулер
Доцетакселдің екінші қатерлі ісіктері дамуымен байланысты басқа химиотерапиялық препараттармен біріктірілімін қолданғанда екінші қатерлі ісіктердің (соның ішінде жедел миелоидты лейкемия, миелодисплазиялық синдром, ходжиндік емес лимфома және бүйрек обыры) дамуы мүмкін. Доцетаксел терапиясын алғаннан кейін бірнеше ай

немесе бірнеше жыл өткенде пайда болуы себептен, пациенттерде міндетті түрде қайталама қатерлі түзілулердің дамуына мониторинг жүргізу қажет.

Ісік лизисі синдромы

Доцетакселді бірінші немесе екінші циклден кейін қолданғанда ісік лизисі синдромы туралы хабарланды. Ісік лизисі синдромының қаупі бар пациенттер (мысалы, бүйрек жеткіліксіздігі, гиперурикемия, көлемді ісік, жылдам үдеуі) мұқият бақылауда болуы керек. Емдеу басталғанға дейін сусыздануды түзету және несеп қышқылының жоғары деңгейін емдеу ұсынылады.

Басқалар

Емдеу кезінде ерлер де, әйелдер де контрацепцияны қолдануы керек, ал еркектер үшін ол емдеуді тоқтатқаннан кейін тағы да, ең кемінде, 6 ай бойы қажет.

Күшті CYP3A4 тежегіштерімен (мысалы, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нельфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин және вориконазол) доцетакселді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

Сүт безі обырын адъювантты емдеу жағдайындағы 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

Іштің ерте ауыруы және ауырсыну, қызба, нейтропениямен немесе онсыз диарея сияқты симптомдар асқазан-ішек жолдары ауыр уыттылығының ерте көріністері болуы мүмкін және оларды дереу бағалап, емдеу керек.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі

Емдеу кезінде және одан кейінгі кезеңде іркілісті жүрек жеткіліксіздігі симптомдарын анықтау мақсатында бақылау жүргізген жөн.

Лейкемия

Доцетаксел, доксорубицин және циклофосфамид (ДДЦ) қабылдаған пациенттерде кешіктірілген миелодисплазияның немесе миелоидты лейкоздың даму қаупіне байланысты гематологиялық көрсеткіштерге бақылау жүргізу қажет.

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

<u>Сүт безі обырын адъювантты емдеудегі сақтық шаралары</u>

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

<u>Гормонрезистентті ұйқы безі обырын емдеудегі сақтық шаралары</u>

Доцетакселді үш апта сайын қабылдаған пациенттерде 65 және жас пациенттермен салыстырғанда қатар жүретін тырнақ өзгерістерінің жиілігі одан үлкен жастағы пациенттерде ≥10%-ға жоғары болды. Осымен байланысты қызба, диарея, анорексия және шеткері ісіну жиілігі 65 жасқа дейінгі пациенттермен салыстырғанда 75 жас және одан асқан пациенттерде ≥ 10%-ға жоғары болды.

Гормонрезистентті ұйқы безі обырын емдеудегі сақтық шаралары

Аса жоғары сезімталдық реакциясы, нейтропения, анемия, сұйықтықтың іркілуі, ентігу және тырнақтың өзгеруі 65 жасқа дейінгі пациенттермен салыстырғанда ≥65 жаста доцетаксел қабылдаған пациенттердің көпшілігінде тіркелді. Бұл жиілік жоғарылауының ешқайсысы бақылау тобымен 10% айырмашылыққа жетпеген.

75 жас және одан асқан жастағы пациенттерде жас пациенттермен салыстырғанда нейтропения, анемия, диарея, ентігу және жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары жиірек (кем дегенде 10%) кездескен.

Асқазан аденокарциномасы обырын емдеудегі сақтық шаралары

Егде жастағы пациенттерде ауыр жағымсыз реакциялардың жиілігі жасырақ пациенттермен салыстырғанда жоғары болды. Келесі жағымсыз реакциялардың жиілігі (барлық дәрежелер): енжарлық, стоматит, нейтропениялық инфекция жасырақ пациенттермен салыстырғанда 65 жастан асқан пациенттерде ≥ 10%-ға жоғары болды. ДЦФ қолданғанда егде жастағы пациенттерді қатаң бақылауды қамтамасыз еткен жөн.

Этил спирті

Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/мл және Доцетаксел-Келун-Казфарм 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 алкоголизмнен зардап шегетін 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.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Жүктілік

Жүкті әйелдердің доцетакселді қолдануы туралы ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеу оның эмбриоуыттылық және фетоуыттылық әсерлері бар екенін және фертильділікті төмендететінін дәлелдеді. Басқа цитоуытты дәрілік препарат сияқты, доцетаксел жүкті әйелдерге енгізілгенде шаранаға зиян тигізуі мүмкін. Сондықтан Доцетаксел-Келун-Казфармды, егер оны қолдануға нақты көрсетілімдер болмаса, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Доцетаксел қабылдаған бала туу жасындағы әйелдерге жүктіліктен аулақ болуға кеңес беру керек, ал жүктілік кезінде емдеуші дәрігерге дереу хабарлау керек.

Лактация кезеңі

Доцетаксел - липофильді зат, бірақ оның емшек сүтімен бөлінетіні-бөлінбейтіні белгісіз. Сондықтан, емшек еметін балаларда жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін болғандықтан, доцетакселмен емдеудің барлық кезеңінде бала емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Емдеу кезінде контрацепцияның тиімді әдісін пайдалану керек.

Клиникалық емес зерттеулер доцетакселдің геноуыттылық әсері барын және еркектердің фертильділігін өзгертуі мүмкіндігін көрсетті. Демек, доцетаксел қабылдайтын ерлерге ем уақытында және одан кейін 6 ай бойына ұрықтандырудан бас тарту керек және ем басталғанға дейін шәуһет консервациялау бойынша кеңес алу керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Автомобильді және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне тигізетін ықпалына зерттеулер жүргізілген жоқ.

Осы дәрілік препараттың құрамындағы алкоголь мөлшері пациенттердің автомобильді немесе жұмыс механизмдерін басқару қабілетін төмендетуі мүмкін

Қолдану бойынша ұсынымдар

Доцетаксел-Келун-Казфарм препаратын пайдалану пациенттерді цитоуытты химиялық емдеумен маманданған, кәсіби білікті дәрігердің бақылауымен ғана мамандандырылған бөлімдерде жүргізілуі тиіс.

Доцетаксел-Келун-Казфарм цитоуытты химиялық емді пациентке жете білетін білікті дәрігердің бақылауымен ғана енгізілуі тиіс.

Дозалау режимі

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

Доцетакселді әрбір 3 апта сайын бір сағаттық инфузиямен енгізеді.

Сүт безінің обыры

Зақымданған және зақымданбаған лимфалық түйіндері бар сүт безінің операбельді обырын адъювантты емдеу үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы 75 мг/м^2 құрайды, 50 мг/м^2 доксорубициннен және 500 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 мг/м^2 құрайды. Алғашқы желілік емді жүргізу үшін, 75 мг/м^2 Доцетакселді доксорубицинмен (50 мг/м^2) біріктіріп енгізеді.
Трастузумабпен біріктірілімінде Доцетакселдің ұсынылатын дозасы әрбір 3 апта сайын 100 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 (қараңыз).
Капецитабинмен біріктірілімінде Доцетакселдің әрбір 3 апта сайын ұсынылатын дозасы 75 мг/м^2 құрайды, капецитабинмен біріктірілімінде 2 апта бойы, әрі қарай апталық үзіліспен, күніне екі рет 1250 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 мг/м^2 Доцетаксел болып табылады, осыдан кейін тікелей 30-60 минут ішінде 75 мг/м^2 цисплатин қолданылады. Платинаға негізделген, тиімді емес, алдын ала жүргізілетін химиялық емдеуден кейін монотерапия ретінде емдеу үшін ұсынылатын доза 75 мг/м^2-ге тең.
Қуықасты безінің обыры
Метастаздық гормонға төзімді простата обыры. Доцетакселдің ұсынылатын дозасы 75 мг/м^{2}құрайды. Преднизон немесе преднизолон 5 мг күніне екі рет үздіксіз пероральді енгізіледі.
Метастаздық гормонға сезімтал қуық асты безінің обыры.
Доцетакселдің ұсынылған дозасы 6 цикл үшін әр 3 аптада 75 мг/м^2 құрайды. Преднизон немесе преднизолон 5 мг күніне 2 рет пероральді, үздіксіз.
Асқазанның аденокарциномасы
Доцетакселдің ұсынылатын дозасы бір сағаттық инфузиямен 75 мг/м^2 құрайды, әрі қарай 75 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 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 химиялық емге ұласатын химиялық-сәуле емі:

Операбельді емес, жергілікті таралған Бас пен мойынның жалпақжасушалы обырын (БМЖЖО) бастапқы ем үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы бір сағаттық инфузияда 75 мг/м^2 құрайды, одан кейін алғашқы күні 1 сағат бойы 75 мг/м^2 цисплатинді енгізеді, содан кейін үздіксіз инфузиямен 5 күн бойы күніне 750 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 химиялық емге ұласатын химиялық-сәуле емі:

Жергілікті таралған (техникалық тұрғыдан резектабельді емес, хирургиялық емдеу ықтималдығы болмашы және ағзаны сақтау мақсатында) бас пен мойынның жалпақжасушалы обыры (БМЖЖО) бар пациенттерді бастапқы емдеу үшін Доцетакселдің ұсынылатын дозасы алғашқы күні бір сағаттық венаішілік инфузияда 75 мг/м^2 құрайды, оның ізінше 30 минуттан бастап 3 сағатқа дейін 100 мг/м^2 цисплатинді енгізеді, содан кейін бірінші күннен төртінші күнді қоса үздіксіз инфузиямен күніне 1000 мг/м^2 доза 5-фторурацил енгізеді. Осы сызбаны әрбір 3 апта сайын 3 цикл бойы қайталайды. Химиялық емнен 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 ≥ 1.500 жасуша/мм ^{3} болған кезде қолдану керек.

Доцетакселмен емделу кезінде 1 аптадан астам уақыт бойы нейтрофилдер саны < 500 жасуша/мм^3 болатын фебрильді нейтропения, ауыр немесе жинақталған тері реакциялары немесе ауыр шеткері невропатия дамыған жағдайда Доцетаксел дозасы 100 мг/м^2-ден 75 мг/м^2-ге дейін және/немесе 75 мг/м^2-ден 60 мг/м^2-ге дейін төмендетілуі тиіс. Егер 60 мг/м^{2}дозада жоғарыда аталған реакциялар қайтпаса, емдеуді тоқтатқан жөн.

Сүт безі обырының адъювантты емі

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

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

Цисплатинмен біріктіру

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

Капецитабинмен біріктіру

- капецитабин дозасын өзгертуді капецитабиннің медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.
- капецитабинмен біріктірілген Доцетаксел препаратымен 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^2 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^2-ден 60 мг/м^2-ге дейін төмендеткен жөн. Егер асқынған нейтропения көріністері жалғасса, Доцетакселдің дозасын 60-тан 45 мг/м^2-ға дейін төмендету керек. 4 дәрежедегі тромбоцитопения жағдайында Доцетакселдің дозасын 75-тен 60 мг/м^2-ге дейін төмендеткен жөн. Емдеуді Доцетакселдің келесі циклдерімен жалғастыру нейтрофилдер саны > 1.500 жасуша/мм^3 деңгейі қалпына келгенше, ал тромбоциттер саны > 100.000 жасуша/мм^{3}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:

Уыттылық	**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.

Ерекше қауым

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Трансаминаза [АСТ және/немесе ALT] белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 1,5 есе жоғары және сілтілі фосфатаза ҚЖШ-ден 2,5 есе жоғары пациенттер үшін 100 мг/м^2 болатын Доцетаксел монотерапиясында алынған фармакокинетикалық деректер негізінде Доцетакселдің ұсынылатын дозасы 75 мг/м^2 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 – қатаң көрсетілімдер болмаған жағдайда Доцетакселді қолдануға болмайды.

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

Популяцияны фармакокинетикалық талдау деректеріне сүйене отырып, егде жастағы пациенттерге препаратты қолдану бойынша 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).

Педиатриялық популяция

1 айлықтан < 18 жасқа дейінгі балалардағы назофарингеальді карциномада доцетакселдің қауіпсіздігі және тиімділігі әлі анықталған жоқ.

Педиатриялық популяциядағы, дифференциациялануы төмен назофарингеальді карциноманың II және III типтерін қоспағанда, сүт безінің обырында, өкпенің ұсақ жасушалы емес обырында, простата обырында, асқазан карциномасында және бас пен мойын обырында доцетаксел қолданудың негізі жоқ.

Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар

Симптомдары: артық дозалану туралы хабарламалардың саны аз. Артық дозаланудың негізгі көріністері сүйек кемігі функциясының тежелуі, шеткері нейроуыттылық және мукозит (шырышты қабықтың қабынуы) болды.

Емі: қазіргі уақытта доцетакселге антидот жайы белгісіз. Артық дозаланған жағдайда науқасты мамандандырылған бөлімде бақылайды және организмнің өмірлік маңызды функцияларына мұқият мониторинг жүргізеді. Науқастарға мүмкіндігінше тезірек Г-КСФ тағайындау керек. Қажеттілігне қарай - симптоматикалық ем.

ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар

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/м^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) ≥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 біріктірілімне қатысты анағұрлым жиі кездескен, емдеумен байланысты жағымсыз реакциялар келтірілген, олар сүт безінің обырын емдеу кезінде антрациклинмен емдеу сәтсіз болған кездері (≥ 5%) білініп отырған.

Доцетаксел преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілгенде доцетакселмен емдеудің 6 циклі кезінде пайда болатын және гормонға сезімтал қуықасты безі обырын емдеудегі бақылау тобымен салыстырғанда

доцетакселмен емдеу тобында кемінде 2% жиі кездесетін жағымсыз реакциялар ұсынылған.
Доцетакселді қолдану кезінде келесі жағымсыз реакциялар жиі байқалады:
Жиі (≥1/100-<1/10)
- аса 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, ентігу, 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. Жүйке-бұлшықет көріністері негізінен әлсіздікпен сипатталады. Ауыр шеткері нейроуыттылық дамыған жағдайда дозасын төмендету қажет.
- 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 сипатталған. 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, перикардиальді 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.
Сүт безі обырын емдеуде монотерапия ретінде Доцетаксел 100 мг/м^2 дозада
Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар (соның ішінде сепсис және пневмония, өліммен аяқталғаны 1,7%)
- нейтропения, соның ішінде фебрильді, анемия
- аса жоғары сезімталдық
- анорексия

- шеткері сенсорлық және моторлық нейропатия, дисгевзия
- ентігу
- стоматит, диарея, жүрек айну, құсу
- алопеция, тері реакциялары, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия
- сұйықтық іркілісі, астения, ауыру

Жиі (≥1/100-<1/10)
- нейтропениямен байланысты инфекциялар
- тромбоцитопения
- аритмия
- гипотензия, гипертензия, геморрагия
- іш қату, іштің ауыруы, асқазан-ішектен қан кету
- артралгия
- инфузия енгізу орнындағы реакциялар, кеудедегі жүректік емес ауыру
- қандағы жоғары билирубин, қандағы сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы, АСТ және АЛТ жоғарылауы

Сирек (≥ 1/1.000-<1/100)
- жүрек жеткіліксіздігі
- эзофагит

Сирек (≥ 1/10.000-<1/1.000)
- 3/4 дәрежелі тромбоцитопениямен қатар жүретін қан кету көріністері.

Өте сирек (<1/10.000)
- қайтымсыз алопеция

73% тері реакциялары 21 күн ішінде қайтады

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын емдеуде монотерапия ретінде доцетаксел 75 мг/м ^{2} дозада

Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- шеткері сенсорлық нейропатия
- жүрек айнуы, стоматит, құсу, диарея
- алопеция, тері реакциялары
- астения
- сұйықтық іркілісі, ауыру

Жиі (≥1/100-<1/10)
- фебрильді нейтропения
- аса жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- шеткері моторлық нейропатия
- аритмия (ауыр емес)
- гипотензия
- іш қату
- тырнақтардың бұзылуы
- миалгия
- қанда билирубиннің жоғарылауы

Доцетаксел 75 мг/м^2 сүт безі обырын емдеуде доксорубицинмен біріктірілімде
Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар
- нейтропения, оның ішінде фебрильді, анемия, тромбоцитопения
- шеткері сенсорлық нейропатия
- жүрек айнуы, стоматит, диарея, құсу, іш қату
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы, тері реакциялары (ауыр емес)
- астения, сұйықтықтың іркілуі, ауыру

Жиі (≥1/100-<1/10)
- аса жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері моторлық нейропатия
- жүрек жеткіліксіздігі, аритмия (ауыр емес)
- миалгия
- енгізу орнындағы реакциялар
- қандағы билирубин мен сілтілі фосфатазаның жоғарылауы

Сирек (≥ 1/1.000-<1/100)
- гипотензия
- АСТ және АЛТ жоғарылауы

Цисплатинмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м^2 өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын емдеуде
Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- аса жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлық және моторлық нейропатия
- жүрек айну, құсу, диарея, стоматит
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы, тері реакциялары
- миалгия
- астения, сұйықтықтың іркілуі, қызба

Жиі (≥1/100-<1/10)
- фебрильді нейтропения
- аритмия
- гипотензия
- іш қату
- енгізу орнындағы реакциялар, ауыру
- қандағы билирубиннің жоғарылауы, АЛТ жоғарылауы

Сирек (≥ 1/1.000-<1/100)
- жүрек жеткіліксіздігі
- қандағы АСТ және сілтілі фосфатазаның жоғарылауы

Трастузумабпен біріктірілген 100 мг/м ^{2} Доцетаксел сүт безі обырын емдеуде
Өте жиі (≥1/10)

-гематологиялық уыттылық: нейтропения, фебрильді нейтропения (соның ішінде антибиотиктер аясында қызбамен өтетін нейтропения) немесе нейтропениялық сепсис
- анорексия
- ұйқысыздық
- парестезия, бас ауыруы, дисгевзия, гипоестезия
- көзден жас бөлінудің күшеюі, конъюнктивит
- лимфалық ісіну
- эпистаксис, фаринголарингеальді ауырсыну, назофарингит, ентігу, жөтел, ринорея
- жүрек айну, құсу, диарея, іш қату, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы
- алопеция, эритема, бөртпе, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия, аяқ-қолдың, сүйектердің және арқаның ауыруы
- астения, шеткері ісіну, пирексия, шаршау, шырышты қабықтардың қабынуы, ауыру, тұмауға ұқсас жағдай, кеуде қуысының ауыруы, қалтырау
- дене салмағының артуы

Жиі (≥1/100-<1/10)
- жүрек жеткіліксіздігі
- летаргия

Капецитабинмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м^2 сүт безі обырын емдеуде

Өте жиі (≥1/10)
- нейтропения, анемия
- анорексия, тәбеттің төмендеуі
- дисгевзия, парестезия
- көзден жас бөлінудің күшеюі
- фаринголарингеальді ауыру
- жүрек айну, құсу, стоматит, диарея, іш қату, іштің ауыруы, диспепсия
- алақан-табан эритродизестезиясының синдромы, алопеция, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия
- астения, пирексия, шаршау/әлсіздік, шеткері ісіну

Жиі (≥1/100-<1/10)
- ауыз қуысының кандидозы
- тромбоцитопения
- дегидратация
- бас айналу, бас ауыру, шеткері нейропатия
- ентігу, жөтел, эпистаксис
- іштің жоғарғы бөлігіндегі ауыру, ауыздың құрғауы
- дерматит, эритематозды бөртпе, тырнақтардың түссізденуі, онихолизис
- аяқ-қолдың және арқаның ауыруы
- летаргия, ауыру
- дене салмағының төмендеуі, қандағы билирубиннің жоғарылауы

Преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м ^{2} метастаздық гормонрезистентті қуықасты безі обырын емдеуде

Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар
- нейтропения, анемия
- анорексия
- шеткері сенсорлық нейропатия, дисгевзия
- жүрек айну, құсу, стоматит/фарингит, диарея
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы (ауыр емес)
- шаршау, сұйықтық іркілісі

Жиі (≥1/100-<1/10)
- тромбоцитопения, фебрильді нейтропения
- аса жоғары сезімталдық
- шеткері моторлық нейропатия
- көзден жас бөлінудің күшеюі
- сол жақ қарынша функционалдық қабілетінің төмендеуі
- эпистаксис, ентігу, жөтел
- экфолиативті бөртпе
- артралгия, миалгия

Преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м ^{2} жоғары қауіпті метастаздық гормонрезистентті қуықасты безі обырын емдеуде

Өте жиі (≥1/10)
- анемия, нейтропения, оның ішінде фебрильді
- ұйқысыздық
- шеткері сенсорлық нейропатия
- бас ауыру
- ентігу, жөтел, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы
- диарея, стоматит, іш қату, жүрек айну, диспепсия, іштің ауыруы, метеоризм
- алопеция, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия
- летаргия, тұмауға ұқсас симптомдар, астения, сұйықтықтың іркілуі

Жиі (≥1/100-<1/10)
- аса жоғары сезімталдық
- қант диабеті
- анорексия
- бас айналу
- көру қабілетінің бұзылуы
- гипотензия
- фарингит
- құсу
- бөртпе
- қызба, ауыз қуысының кандидозы, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокалиемия

Доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктірілген 75 мг/м^2
Доцетакселмен адъювантты ем лимфа түйіндері зақымдануымен және зақымдануынсыз сүт безі обыры бар пациенттерде, жиынтық деректер
Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар, нейтропениялық инфекция
- анемия, нейтропения, оның ішінде фебрильді, тромбоцитопения
- анорексия
- дисгевзия, шеткері сенсорлық нейропатия
- конъюнктивит
- ысыну кернеулері
- жүрек айну, құсу, стоматит, диарея, іш қату
- алопеция, терінің бұзылулары, тырнақтардың бұзылуы
- миалгия, артралгия
- аменорея
- астения, пирексия, шеткері ісіну

Жиі (≥1/100-<1/10)
- аса жоғары сезімталдық
- шеткері моторлық нейропатия
- көзден жас бөлінудің күшеюі
- аритмия
- гипотензия, флебит
- жөтел
- іштің ауыруы
- дене салмағының жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі

Жиі емес (≥ 1/1.000-<1/100)
- синкопе, нейроуыттылық, ұйқышылдық
- лимфалық ісіну

Сирек (≥ 1/10.000-<1/1.000)
- іркілісті жүрек жеткіліксіздігі
- жедел лейкемия (миелодисплазиялық синдром)

Цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м ^{2} асқазан аденокарциномасында
Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар, оның ішінде нейтропениялық
- анемия, нейтропения, оның ішінде фебрильді, тромбоцитопения
- аса жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлық нейропатия
- диарея, жүрек айну, стоматит, құсу
- алопеция
- летаргия, қызба, сұйықтықтың іркілуі (ауыр/өмірге қауіп төндіретіні 1%)

Жиі (≥1/100-<1/10)
- бас айналу, шеткері моторлық нейропатия
- көзден жас бөлінудің күшеюі
- есту қабілетінің төмендеуі

- аритмия
- іш қату, асқазан-ішек ауыруы, эзофагит/дисфагия/одинофагия
- бөртпенің қышынуы, тырнақтардың бұзылуы, терінің қабыршақтануы

Цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген Доцетаксел 75 мг/м^2 бас пен мойынның обырында

Әрі қарай радиотерапияға ұласатын бастапқы химиялық емдеу

Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар, оның ішінде нейтропениялық
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, шеткері сенсорлық нейропатия
- жүрек айнуы, стоматит, диарея, құсу
- алопеция
- летаргия, гипертермия, сұйықтықтың іркілуі, ісіну

Жиі (≥1/100-<1/10)
- обырлық ауырулар
- фебрильді нейтропения
- аса жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- бас айналу
- көзден жас бөлінудің күшеюі, конъюнктивит
- есту қабілетінің төмендеуі
- миокард ишемиясы
- веналық өзгерулер
- іш қату, эзофагит/дисфагия/одинофагия, іштің ауыруы, диспепсия, асқазан-ішектен қан кету
- қышынған бөртпе, терінің құрғауы, терінің қабыршақтануы
- миалгия
- дене салмағының артуы

Сирек (≥ 1/1.000-<1/100)
- аритмия

Әрі қарай радиотерапияға ұласатын бастапқы химиотерапия

Өте жиі (≥1/10)
- инфекциялар
- нейтропения, оның ішінде фебрильді, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, шеткері сенсорлық нейропатия
- есту қабілетінің төмендеуі
- жүрек айнуы, стоматит, құсу, диарея, эзофагит/дисфагия/одинофагия, іш қату
- алопеция, қышыма бөртпе
- летаргия, пирексия, сұйықтықтың іркілуі, ісіну
- дене салмағының төмендеуі

Жиі (≥1/100-<1/10)
- нейтропениялық инфекция
- обырлық ауырулар

- бас айналу, шеткері моторлық нейропатия
- көзден жас бөлінудің күшеюі
- аритмия
- диспепсия, асқазан-ішек ауыруы, асқазан-ішектен қан кету
- терінің құрғауы және қабыршақтануы
- миалгия

Сирек (≥ 1/1.000-<1/100)
- аса жоғары сезімталдық
- конъюнктивит
- миокард ишемиясы
- веналық өзгерулер
- дене салмағының артуы

Маркетингтен кейінгі кезеңдегі тәжірибе
- доцетакселмен байланысты, оны басқа химиялық емдеу дәрілерімен және/немесе сәуле емімен біріктіріп қолданғанда, жедел миелоидты лейкемия және миелодисплазиялық синдром
- сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және басқа жағымсыз гематологиялық реакциялар. Көбіне сепсиспен немесе мультиағзалық жеткіліксіздікпен байланысты диссеминацияланған тамырішілік коагуляция (ДТК).
- кейде өліммен аяқталатын анафилаксиялық шок. Бұрын паклитакселге аса жоғары сезімталдық реакциялары болған пациенттерде доцетакселді қолданғандағы аса жоғары сезімталдық реакциялары (жиілігі белгісіз).
- доцетакселді қолдануға байланысты конвульсия немесе уақытша естен танудың сирек жағдайлары. Кейде бұл реакциялар дәрілік препараттың инфузиясы кезінде дамыды.
- дәрілік препаратпен инфузия кезінде пайда болуы тән және аса жоғары сезімталдық реакциясымен бірге көрудің уақытша бұзылуы (жарықтың жарқ етуі, жарықтық дақ, скотома). Олар инфузияны тоқтатқанда қайтымды сипатқа ие. Көзден жас бөлінудің күшеюі, соның ішінде көз жасының шамадан тыс түзілуіне әкелетін көз жасы өзегінің обструкциясы нәтижесінде конъюнктивитпен бірге тіркелген жағдайлар болған.
- ототоксикалықтың сирек жағдайлары, есту қабілетінің төмендеуі және / немесе есту қабілетінің жоғалуы
- миокард инфарктісінің сирек жағдайлары. доксорубицин, 5-фторурацил және/немесе циклофосфамидті қамтитын аралас сызбаларда доцетакселмен емделген пациенттердегі қарыншалық аритмия жағдайлары, оның ішінде кейде өліммен аяқталатын қарыншалық тахикардия (жиілігі белгісіз).
- веналық тромбоэмболия сирек жағдайлары
- жедел респираторлық дистресс, интерстициялық пневмониялар және өкпе фиброзы синдромының сирек жағдайлары; 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 сирек жағдайлары

- кейде өліммен аяқталатын гепатит өте сирек жағдайлары, әсіресе бұрын бауыр аурулары болған пациенттерде.
- терілік қызыл жегі және көп формалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз бен жедел жайылған экзантематозды пустулез сияқты буллёзді бөртпелер. Доцетакселді қолданумен байланысты склеродермаға ұқсас өзгерулер, бұдан бұрын шеткері лимфа ісінулері болған. Тұрақты алопеция (жиілігі белгісіз).
- бүйрек жеткіліксіздігі; осы жағдайдың шамамен 20%-да қатар жүретін нефроуытты дәрілік препараттар және асқазан-ішек бұзылулары сияқты жедел бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупінің факторлары болмаған
- сәулеленуге ретроспективті реакция, жедел олигурия немесе гипотензия көріністерімен қатар жүрмейтін сұйықтық іркілісі, сусыздану және өкпенің ісінуі сирек жағдайлары
- электролиттік теңгерімсіздік жағдайлары. Сусызданууға, құсуға және пневмонияға байланысты гипонатриемия. Гипокалиемия, гипомагниемия және гипокальциемия, әдетте асқазан-ішек бұзылыстарымен, көбіне диареямен байланысты. Өлімге әкелуі ықтимал ісік лизис синдромы (жиілігі белгісіз).
- доцетакселді қолдану кезінде миозиттің дамуы (жиілігі белгісіз).

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша тікелей ақпараттық дерекқорға жүгіну керек
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz
немесе
«Ұлттық фармакоқадағалау ғылыми орталығы» АКЕҰ
http://www.drugsafety.ru

Қосымша мәліметтер
Дәрілік препараттың құрамы
1 құтының (20 мг/мл) ішінде
белсенді зат –сусыз доцетаксел 20 мг
қосымша заттар: сусыз лимон қышқылы, сусыз этанол, полисорбат 80
1 құтының (80 мг/4 мл) ішінде
белсенді зат – сусыз доцетаксел 80 мг
қосымша заттар: сусыз лимон қышқылы, сусыз этанол, полисорбат 80

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы
Түссіз немесе бозғылт-сары түсті сұйықтық.

Шығарылу түрі және қаптамасы
1 мл (20 мг/мл орау үшін) немесе 4 мл (80 мг/4 мл орау үшін) концентраттан көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген, резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыда.
1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары
Жарықтан қорғалған жерде 2 °С-ден 25 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.
Сұйытылған ерітінді дайындалғаннан кейін дереу пайдаланылуы тиіс, инфузияға арналған (сағаттық инфузияны қоса) ерітінді 4 сағат ішінде бөлме температурасында және әдеттегідей жарық жағдайында пайдаланылуы тиіс.
Пайдаланылмаған қалдықты жойыңыз!
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы.

Өндіруші туралы мәліметтер
«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы
«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта)
Kelun-Kazpharm (Келун-Қазфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, №1147,
тел/факс: +7 771 588 72 17, e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru