

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы “ 10 ” ____01____
№ N005943,
N005944 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі
нұсқаулық**

Таксотер®

Саудалық атауы

Таксотер®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Доцетаксел

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 20 мг/1 мл немесе
80 мг/4 мл концентрат

Құрамы

1 мл концентраттың (1 құты) құрамында

белсенді зат - 20 мг доцетаксел тригидраты (сусыз доцетакселге баламалы),

қосымша заттар: полисорбат 80 – 0,54 г, сусыз этил спирті – 0,395 г, азот – жеткілікті мөлшерде.

4 мл концентраттың (1 құты) құрамында

белсенді зат - 80 мг доцетаксел тригидраты (сусыз доцетакселге баламалы),

қосымша заттар: полисорбат 80 – 2,16 г, сусыз этил спирті – 1,58 г, азот – жеткілікті мөлшерде.

Сипаттамасы

Бозғылт-сарыдан қоңыр-сары түске дейінгі сұйықтық (20 мг/1 мл және 80 мг/4 мл дозалар үшін).

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Өсімдік тектес алкалоидтар. Таксандар.
Доцетаксел.
АТХ коды L01CD02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Доцетакселдің кинетикалық бейіні дозаға тәуелді емес және жартылай шығарылу кезеңі α , β және γ фазаларында, тиісінше, 4 минут, 36 минут және 11,1 сағатқа тең болатын үш камералы фармакокинетикалық үлгіге сәйкес келеді. Соңғы фаза доцетакселдің шеткері камерадан салыстырмалы баяу шығарылуымен ішінара жүзеге асады.

Таралуы

Бір сағаттық инфузияда 100 мг/м^2 дозаны енгізуден кейін, тиісінше, сағатына $4,6 \text{ мкг/мл}$ тең қисық асты ауданына (AUC) сәйкес келетін, плазмадағы $3,7 \text{ мкг/мл}$ тең орташа ең жоғары концентрацияға жетуге болады. Қанығу сатысында жалпы клиренсінің және таралу көлемінің орташа көрсеткіштері, тиісінше, 21 л/сағ./м^2 және 113 л құрайды. Жалпы клиренс көрсеткішінде жекешеаралық ауытқушылық 50% жуық құрайды. Доцетакселдің 95% -дан астамы плазмалық ақуыздармен байланысқа түседі.

Шығарылуы

Доцетаксел Р450 цитохромы арқылы терт-бутил-эфир тобының тотығуынан соң несеппен және нәжіспен 7 күн ішінде шығарылады; олардан, енгізілген радиобелсенділіктің (^{14}C -доцетаксел), тиісінше, 6% және 75% табылды. Нәжістен табылған радиобелсенділіктің шамамен 80% жуығы алғашқы 48 сағат ішінде негізгі бір және белсенді емес 3 қосалқы метаболит түрінде, сондай-ақ аздаған мөлшерде өзгермеген дәрілік зат түрінде бөлінген.

Ерекше қауымдар

Жасы және жынысы

Доцетаксел фармакокинетикасы науқастардың жасына және жынысына байланысты емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде бұзылуын көрсететін (сілтілік фосфатазаның қалыптың жоғары шегі $\geq 2,5$ деңгейіндегі қалыптың жоғары шегі $\geq 1,5$ АЛТ, АСТ) клиникалық зертханалық талдау көрсеткіштері бар науқастардың аздаған бөлігінде жалпы клиренсі, орта есеппен, 27% төмендеді («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз).

Сұйықтық іркілісі

Доцетаксел клиренсі сұйықтықтың ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі іркілісінде өзгермеген, сұйықтық іркілісінің ауыр түріне шалдыққан науқастар жөнінде мәліметтер жоқ.

Біріктірілген ем

Доксорубицин

Доксорубицинмен біріктіріп тағайындалғанда доцетаксел оның клиренсіне және доксорубинолдың (доксорубицин метаболиті) плазмалық деңгейіне ықпал етпейді. Доцетаксел, доксорубицин және циклофосфамидтің фармакокинетикалық параметрлері оларды бір мезгілде тағайындағанда өзгермеген.

Капецитабин

Капецитабин доцетаксел (C_{max} және AUC) фармакокинетикасына әсер етпейді және доцетаксел капецитабиннің маңызды метаболиті 5`-ДФУР (5`-DFUR) фармакокинетикасына әсерін тигізбейді.

Цисплатин

Цисплатинмен біріктіріп қолданғанда доцетаксел клиренсі монотерапия кезінде байқалған клиренсіне ұқсас. Доцетаксел инфузиясынан кейін тез арада енгізілген цисплатиннің фармакокинетикалық бейіні цисплатин монотерапиясы кезінде байқалған бейініне ұқсас болды.

Цисплатин және 5-фторурацил

Ауқымды ісіктері бар науқастарға доцетаксел, цисплатин және 5-фторурацилді біріктіріп тағайындау осы дәрілік препараттардың бірде-бірінің фармакокинетикасына ықпал етпейді.

Преднизон және дексаметазон

Преднизонның дексаметазонмен стандартты премедикациямен бірге тағайындалған доцетаксел фармакокинетикасына әсері зерттелді.

Преднизон

Преднизонның доцетаксел фармакокинетикасына ықпалы болмаған.

Фармакодинамикасы

Таксотер[®] – ісікке қарсы препарат, ол тубулиннің тұрақты микротүтікшелерге бірігуіне ықпал етеді және олардың ыдырауын кедергілейді, бұл бос тубулин мөлшерінің айқын төмендеуіне әкеледі. Доцетакселдің микротүтікшелерге қосылуы протофиламенттер санын өзгертпейді.

Препарат жасушаларда оның өмірлік маңызды митоз және интерфаза функциялары үшін теңдессіз микротубулярлы торларды үзеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Таксотер[®] адамның ісік жасушаларының әртүрлі желілеріне қатысты, ал клоногенділік тестілерінде ісіктің жаңа белсендірілген жасушаларына қатысты цитоуытты. Таксотер үшін ұзақ уақыт бойы тұрақталатын жасушаішілік жоғары концентрацияларға жету тән. Бұдан басқа, доцетакселдің дәрілік көп төзімділік генімен реттелетін, шектен тыс дәрежеде р-гликопротеинді экспрессиялайтын, бәріне болмаса да, кейбір жасушалардың жекелеген желілеріне (бәріне емес) қатысты белсенділік

танытатыны анықталды. *In vivo* доцетаксел тәуелсіз болып табылады және тәжірибе ретінде егілген тышқандағы және адамдағы үдеген ісіктерге қарсы кең ауқымды белсенділік танытады.

Қолданылуы

- сүт безінің обыры

Таксотер[®] доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктіріліп, лимфа түйіндері зақымданған және зақымданбаған сүт безінің операция жасалатын обырымен науқастарды адьювантты емдеуге арналған.

Лимфа түйіндері зақымданбаған сүт безінің операция жасалатын обырымен науқастарда адьювантты емді сүт безі обырының ерте сатысының бастапқы емінің белгіленген халықаралық критерийлеріне сай химиялық ем алуына болатын науқастарға ғана жүргізген жөн.

Таксотер[®] доксорубицинмен біріктірілімде, сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обырына шалдыққан, бұрын осы жағдайға орай цитоуытты ем алмаған науқастарды емдеуге арналған.

Таксотер[®] монотерапия ретінде тиімсіз цитоуытты емнен кейін сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обырымен науқастарды емдеуге арналған. Алдыңғы химиялық емде антрациклин немесе алкилдеуші препарат қамтылуы тиіс.

Таксотер[®] трастузумабпен біріктірілімде, HER-2 экспрессиясы шамадан тыс сүт безінің метастаздық обыры бар, бұрын метастаздарға орай химиялық ем алмаған науқастарды емдеуге арналған.

Таксотер[®] капецитабинмен біріктірілімде, тиімсіз цитоуыттық емнен кейін сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обырымен науқастарды емдеуге арналған. Алдыңғы химиялық емде антрациклин қамтылуы тиіс.

– өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры

Таксотер[®] алдыңғы тиімсіз химиялық емнен кейін өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы емес обыры бар науқастарды емдеуге арналған.

Таксотер[®] цисплатинмен біріктірілімде, бұрын осы жағдайға орай химиялық ем жүргізілмеген, операция жасалмайтын, өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы емес обырымен науқастарды емдеуге арналған.

– қуық асты безінің обыры

Таксотер[®] преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімде, қуық асты безінің метастаздық гормонға төзімді обырымен науқастарды емдеуге арналған.

– асқазан аденокарциномасы

Таксотер[®] цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілімде, бұдан бұрын метастаздарға орай химиялық ем алмаған асқазанның метастаздық аденокарциномасымен, соның ішінде гастро-эзофагеальді бөлімінің аденокарциномасымен науқастарды емдеуге арналған.

– бастың және мойынның обыры

Таксотер® цисплатинмен және 5-фторурацилмен бірігіп, бас пен мойынның жергілікті таралған жалпақ жасушалы обырымен науқастарды бастапқы емдеуге арналған.

Қолдану тәсілі және дозалары

Таксотерді пайдалану пациенттерге цитоуытты химиялық ем жүргізуге маманданған кәсіби білікті дәрігердің бақылауымен тек қана мамандандырылған бөлімдерде жүргізілуі тиіс.

Ұсынылатын доза

Сүт безінің обырында, өкпенің ұсақ жасушалы емес обырында, асқазан обырында және бас пен мойын обырында премедикация 3 күн бойы күніне 16 мг дозадағы (яғни, күніне 2 рет 8 мг) дексаметазон сияқты ішуге арналған кортикостероидты препаратты тағайындаумен жүзеге асады. Премедикацияға, егер қарсы көрсетілімдері болмаса, Таксотер енгізуден бір күн бұрын кіріседі. Профилактикалық мақсаттарда гематологиялық уыттанудың даму қаупін барынша азайту үшін гранулоцитарлы колония стимуляциялайтын факторды (Г-КСФ) қолдануға болады.

Простата обырында, преднизон немесе преднизолонның бір мезгілде қолданылуына орай, ұсынылатын премедикация режимі Таксотер инфузиясына дейін 12 сағат, 3 сағат және 1 сағат бұрын ішуге арналған 8 мг дексаметазоннан тұрады.

Доцетакселді әр үш апта сайын бір сағаттық инфузиямен енгізеді.

Сүт безінің обыры

Лимфа түйіндері зақымданған және зақымданбаған сүт безінің операция жасалатын обырын адьювантты емдеуге ұсынылатын Таксотер дозасы 75 мг/м² құрап, 6 цикл бойы (ТАС режимі) әр 3 апта сайын 50 мг/м² доксорубицин және 500 мг/м² циклофосфамидтен кейін бір сағаттан соң енгізіледі («Емделу кезінде дозаны түзетуді» де қараңыз).

Сүт безінің жергілікті таралған немесе метастаздық обырымен науқастарды емдеуге монотерапия ретінде ұсынылатын Таксотер дозасы 100 мг/м² құрайды. Бірінші желідегі ем жүргізілгенде 75 мг/м² Таксотер доксорубицинмен (50 мг/м²) біріктіріліп енгізіледі.

Трастузумабпен біріктірілімде ұсынылатын Таксотер дозасы әр 3 апта сайын 100 мг/м² құрайды, бұл орайда трастузумаб апта сайын енгізіледі. Алғашқы Таксотер инфузиясы трастузумабтың бірінші дозасынан кейін келесі күні тағайындалады. Кейінгі Таксотер дозалары, алдыңғы доза жақсы көтерімді болған жағдайда, трастузумаб инфузиясы аяқталған соң тікелей енгізіледі. Трастузумаб дозалары мен енгізу тәсілдерін трастузумабты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

Капецитабинмен біріктірілімде ұсынылатын Таксотер дозасы әр 3 апта сайын 75 мг/м² құрайды. Біріктірілген ем кезіндегі капецитабин дозасы 2 апта бойы күніне екі рет 1250 мг/м² (ас ішуден соң 30 минут ішінде) құрап,

бір апталық үзіліске ұласады. Капецитабин дозасы есептеу дене беткей ауданының есебінде жүргізіледі, капецитабинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры

Бұрын химиялық ем алмаған, өкпенің ұсақ жасушалы емес обырымен науқастарды емдеуге ұсынылатын Таксотер дозасы 75 мг/м^2 құрайды. Таксотер енгізуден соң бірден 30-60 минут бойы 75 мг/м^2 цисплатин енгізілу керек. Платина негізіндегі алдыңғы тиімсіз химиялық емнен кейін пациенттерді емдеу үшін монотерапия ретінде ұсынылатын Таксотер дозасы 75 мг/м^2 құрайды.

Қуық асты безінің обыры

Ұсынылатын Таксотер дозасы 75 мг/м^2 құрайды. Преднизон немесе преднизолон үзіліссіз күніне 2 рет ішу арқылы 5 мг тағайындалады.

Асқазан аденокарциномасы

Ұсынылатын Таксотер дозасы 1-3 сағат бойы 75 мг/м^2 цисплатин енгізуге ұласатын (екі инфузия да тек бірінші күні) бір сағаттық инфузияда 75 мг/м^2 , артынан цисплатин енгізу аяқталған сәттен бастап, 5 күн бойы үзіліссіз 24 сағаттық инфузияда күніне 750 мг/м^2 5-фторурацил құрайды. Емдеу курсы әр 3 апта сайын қайталанады. Цисплатин енгізілуіне байланысты, антиэметикалық дәрілермен премедикация және тиісті гидратация жүргізу қажет. Профилактикалық мақсаттарда гематологиялық уыттанудың даму қаупін азайту үшін Г-КСФ қолдану керек («Емделу кезінде дозаны түзетуді» де қараңыз).

Бас және мойын обыры

Антиэметикалық препараттармен премедикация және тиісті гидратация (цисплатин енгізуге дейін және одан кейін) жүргізген жөн. Гематологиялық уыттану қаупін азайту үшін профилактикалық Г-КСФ емін пайдалануға болады. Клиникалық зерттеулерде Таксотер® қабылдаған барлық науқастарға антибиотиктермен профилактикалық емдеу жүргізілді.

- Сәулемен емдеуге ұласатын бастапқы химиялық ем:

Операция жасалмайтын, жергілікті таралған бас пен мойынның жалпақ жасушалы обырын (БМЖЖО) бастапқы емдеуге ұсынылатын Таксотер дозасы бір сағаттық инфузия кезінде 75 мг/м^2 құрап, одан кейін алғашқы күні 1 сағат бойы 75 мг/м^2 цисплатин, артынан 5 күн бойы күніне 750 мг/м^2 дозада 5-фторурацил үзіліссіз инфузиямен енгізіледі. Бұл сызба әр 3 апта сайын 4 цикл бойы қайталанады. Химиялық емнің соңынан сәулелі ем жүргізілген жөн.

- Химиялық-сәулемен емдеуге ұласатын бастапқы химиялық ем:

Жергілікті таралған бас пен мойынның жалпақ жасушалы обырымен (БМЖЖО) науқастарды бастапқы емдеуге (техникалық тұрғыда операция жасалмайтын, хирургиялық жолмен емдеп жазу ықтималдығы өте аз және ағзаны сақтап қалу ниетінде) ұсынылатын Таксотер дозасы үшін алғашқы күні бір сағаттық вена ішіне инфузиямен 75 мг/м^2 құрайды, соңынан 30 минуттан 3 сағатқа дейінгі уақытта 100 мг/м^2 цисплатин енгізіледі,

артынан бірінші күннен бастап төртінші күнге дейін үздіксіз инфузиямен күніне 1000 мг/м² дозада 5-фторурацил енгізіледі. Бұл сызба әр 3 апта сайын 3 цикл бойы қайталанады. Химиялық емнің соңынан химиялық-сәулелі ем алу керек.

Цисплатин және 5-фторурацил дозаларын өзгертуді препараттардың медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтарынан қараңыз.

Емделу кезінде дозаны түзету:

Таксотер[®] нейтрофильдер саны ≥ 1.500 жасуша/мм³ болғанда қолданылу керек.

Таксотермен емделу кезінде ауыр немесе жинақталған тері реакциялары немесе ауыр шеткері нейропатияға шалдыққан, 1 аптадан көп уақыт бойы нейтрофильдер саны < 500 жасуша/мм³ болған, фебрильді нейтропениямен науқастарға Таксотер дозасын 100 мг/м²-ден 75 мг/м² дейін және/немесе 75 мг/м²-ден 60 мг/м² дейін азайту керек. Егер 60 мг/м² дозада пациент жоғарыда атап көрсетілген реакцияларды сезінсе, емдеуді тоқтату керек.

Сүт безі обырының адьювантты емі

Сүт безінің обырына орай Таксотермен, доксорубицинмен және циклофосфамидпен (ТАС) адьювантты ем алған пациенттерде Г-КСФ көмегімен бастапқы профилактика қажеттілігі қарастырылады. Фебрильді нейтропениямен және/немесе нейтропениялық инфекциямен науқастар үшін Таксотер дозасын келесі циклдердің бәрінде 60 мг/м² дейін азайту керек.

3 немесе 4 дәрежедегі стоматит жағдайында дозаны 60 мг/м² дейін азайту керек.

Цисплатинмен біріктірілімде

Бастапқыдан 75 мг/м² Таксотер дозасын цисплатинмен біріктірілімде алып жүрген және алдыңғы емдеу курсы кезінде тромбоциттер саны 25.000 жасуша/мм³ болған пациенттер үшін, сондай-ақ фебрильді нейтропениямен немесе ауыр гематологиялық емес уыттанумен науқастар үшін кейінгі циклдарда Таксотер дозасын 65 мг/м² дейін азайту керек. Цисплатин дозасының түзетілуін препаратты медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтан қараңыз.

Капецитабинмен біріктірілімде

- капецитабин дозасын өзгертуді капецитабинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

- Таксотер[®] және капецитабин біріктірілімімен емдеудің келесі циклына дейін созылатын 2 дәрежедегі уыттанудың алғашқы белгілерінде емдеуді уыттылық 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше кейінге қалдыру керек. Емдеуді бастапқы 100% дозаны қолданумен жаңғыртқан жөн.

- емдеу циклының кез келген сатысында 2 дәрежедегі уыттану қайта дамығанда немесе 3 дәрежедегі уыттану алғаш білінгенде емдеуді уыттылық 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше кейінге қалдыру керек. Таксотермен емдеуді 55 мг/м² дозаны қолданумен жаңғыртқан жөн.

- уыттылықтың кез келген кейінгі көріністерінде немесе 4 дәрежедегі уыттануда Таксотер® енгізуді тоқтату керек.

Трастузумаб дозасын өзгертуді препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

Цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілімде

Егер, Г-КСФ қолдануға қарамастан, фебрильді нейтропения, ұзаққа созылатын нейтропения немесе нейтропенияға байланысты инфекция көрінісі орын алса, Таксотер дозасын 75 мг/м²-ден 60 мг/м² дейін азайту керек. Асқынған нейтропенияның көріністері болғанда Таксотер дозасын 60-тан 45 мг/м² дейін азайту керек. 4 дәрежедегі тромбоцитопения жағдайында Таксотер дозасын 75-тен 60 мг/м² дейін азайту керек. Таксотермен емдеудің кейінгі циклдарын нейтрофильдер саны 1.500 жасуша/мм³ деңгейіне дейін, ал тромбоциттер саны > 100.000 жасуша/мм³ деңгейіне дейін қалыпқа келгеннен кейін ғана жалғастырған жөн. Гематологиялық уыттану симптомдары сақталса, емдеуді тоқтату керек.

Цисплатинмен және 5-фторурацилмен (5-ФУ) біріктіріп Таксотер® алатын науқастарда уыттану көрініс берген жағдайда ұсынылатын дозаларды өзгерту:

Уыттану	Дозаны түзету
3 дәрежедегі диарея	Бірінші көрініс: 5-ФУ дозасын 20% азайту. Екінші көрініс: доцетаксел дозасын 20% азайту.
4 дәрежедегі диарея	Бірінші көрініс: доцетаксел және 5-ФУ дозаларын 20% азайту. Екінші көрініс: емдеуді тоқтату.
3 дәрежедегі стоматит (мукозит)	Бірінші көрініс: 5-ФУ дозасын 20% азайту. Екінші көрініс: кейінгі барлық циклдардан тек 5-ФУ алып тастау. Үшінші көрініс: доцетаксел дозасын 20% азайту.
4 дәрежедегі стоматит (мукозит)	Бірінші көрініс: кейінгі барлық циклдардан тек 5-ФУ алып тастау. Екінші көрініс: доцетаксел дозасын 20% азайту.

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

БМЖЖО және асқынған нейтропениямен (ұзаққа созылған нейтропения, фебрильді нейтропения немесе инфекцияны қоса) науқастарда кейінгі барлық циклдарда профилактикалық қорғанысты (мысалы, 6-15 күндері) қамтамасыз ету үшін Г-КСФ қолдану ұсынылады.

Ерекше қауымдар:

Бауыр функциясы бұзылған науқастар

Таксотер 100 мг/м² монотерапиясында алынған фармакокинетикалық деректер негізінде, трансаминазалар [АСТ және/немесе АЛТ] белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 1,5 есе көп жоғары және сілтілік фосфатаза ҚЖШ 2,5 есе көп жоғары асып түсетін пациенттерге ұсынылатын Таксотер дозасы 75 мг/м² құрайды. Сарысудағы ҚЖШ жоғары билирубин деңгейінде және/немесе сілтілік фосфатазаның ҚЖШ 6 есе асып кететін деңгейімен біріккен ҚЖШ 3,5 еседен көп асатын АСТ және АЛТ деңгейлерінде дозаны азайту ұсынылмайды – қатаң көрсетілімдер болмаған жағдайда Таксотер[®] қолдануға болмайды. Асқазан аденокарциномасын емдеуге арналған цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген жағдайда сілтілік фосфатазаның ҚЖШ > 2,5 есе жоғары деңгейімен және билирубиннің ҚЖШ > 1 есе жоғары деңгейімен біріккен АЛТ және/немесе АСТ ҚЖШ-дан >1,5 есе асатын науқастар үшін дозаны азайту ұсынылмайды, Таксотер[®] тек қатаң көрсетілімдері бойынша қолданылу керек. Басқа көрсетілімдер бойынша доцетаксел біріктірілімімен емделген бауыр функциясы бұзылған науқастарды емдеу жөнінде деректер жоқ.

Педиатриялық қауым

1 айдан 18 жасқа дейінгі балалардағы назофарингеальді карциномада Таксотер қауіпсіздігі мен тиімділігі әлі анықталмаған.

Педиатриялық қауымда аз дифференциацияланған назофарингеальді карциноманың II және III типтерін қоспағанда, сүт безінің обыры, өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры, простата обыры, асқазан карциномасы және бас пен мойын обыры сияқты көрсетілімдерде Таксотер қолдану негізделмеген.

Егде жастағы науқастар

Қауымдағы фармакокинетикалық талдау деректерінің негізінде, препаратты егде жастағы науқастарға қолдану жөнінде арнайы нұсқаулар жоқ.

60 жастағы және одан асқан науқастарға капецитабинмен Таксотер біріктірілген жағдайда капецитабиннің бастапқы дозасын 75% дейін азайту ұсынылады (капецитабинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Таксотер[®] ісікке қарсы дәрі болып табылады, сондықтан басқа әлеуетті уытты заттармен болған жағдайлар сияқты, Таксотер ерітінділерін дайындау кезінде және олармен жұмыс істегенде сақтық таныту керек. Қолғап пайдалануға кеңес беріледі.

Таксотер концентраты немесе инфузиялық ерітіндісі терімен жанасқанда сол жерді дереу сабындап сумен мұқият жуып-шаю керек. Таксотер концентраты немесе инфузиялық ерітіндісі шырышты қабықтарға түсіп кетсе, оларды дереу сумен мұқият жуып-шаю керек.

Үйлесімсіздігі

Дәрілік препаратты, төменде атап көрсетілгендерін қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

Вена ішіне енгізуге дайындық

Инфузиялық ерітіндіні дайындау

Осы дәрілік препаратпен бірге доцетакселдің 2 құтыдан (концентрат және еріткіш) тұратын басқа да дәрілік препараттарын қолданбаңыз (Таксотер® 20 мг/1 мл немесе Таксотер® 80 мг/4 мл, 1 құтыдан ғана тұратын инфузия үшін ерітіндіге арналған концентрат).

Таксотер® 20 мг/1 мл және Таксотер® 80 мг/4 мл инфузия үшін ерітіндіге арналған концентраты еріткіш көмегімен алдын ала сұйылтуды қажет етпейді, ол инфузиялық ерітіндіге қосуға дайын.

Әр құты бір реттік қолдануға арналады және шұғыл пайдалануға жатады.

Егер Таксотер құтылары тоңазытқышта сақталса, онда пайдаланар алдында препараты бар қажетті қораптар санын қолдануға дейін 5 минут бойы 25°C-ден төмен температурада ұстау керек.

Науқасқа қажетті дозаны алу үшін инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Таксотер концентраты бір құтыдан көп қажет болуы мүмкін. Калибрленген шприкті пайдаланып, асептика ережелерін қадағалай отырып, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Таксотер концентратының қажетті мөлшерін шығарып алыңыз.

Таксотер® 20 мг/1 мл және Таксотер® 80 мг/4 мл құтысындағы доцетаксел концентрациясы 20 мг/мл құрайды.

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Таксотер концентратының қажетті көлемін бір инъекция (бір бүрку) арқылы ішінде инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі немесе 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісі бар 250 мл инфузиялық қалтаға немесе инфузиялық ыдысқа енгізу қажет.

Егер қажетті доцетаксел дозасы 190 мг-ден көп болса, инфузия үшін доцетаксел концентрациясы 0,74 мг/мл-ден асып кетпейтіндей көлемі үлкен ыдысты пайдаланыңыз.

Инфузиялық қалтаның немесе ыдыстың ішіндегісін қолмен шайқау арқылы араластырыңыз.

Пациентке вена ішіне инфузия енгізуге қажетті бір сағатты қоса, препараттың инфузиялық ерітіндісін 25°C-ден төмен температурада 6 сағат бойы пайдалану керек.

Құтыны ашудан кейін

Әр құты бір рет қолдануға ғана арналған, оны ашқаннан кейін бірден пайдаланған жөн. Егер құты бірден пайдаланылмаса, қаптама ашылған соң препараттың сақтау мерзімі мен шарттарына тұтынушы жауап береді.

Инфузиялық ыдысқа қосудан кейін: микробиологиялық көзқарас тұрғысынан, қалыпқа келтіру/сұйылтуды бақыланатын және асептикалық жағдайларда атқару керек және дәрілік препаратты кідіріссіз пайдалану керек. Егер ол бірден пайдаланылмаса, сақтау мерзімі мен шарттарына жауапкершілік тұтынушыға жүктеледі.

Таксотер концентратын нұсқауларға сай инфузиялық ерітіндіде сұйылтудан соң, препараттың дайын ерітіндісі 25°C-ден төмен сақтау

температурасында 6 сағат бойы тұрақты болады. Оны 6 сағат ішінде пайдалану керек (вена ішіне инфузияны енгізуге қажетті бір сағатты қоса). Нұсқауларға сай әзірленген препараттың дайын ерітіндісінің физикалық және химиялық тұрақтылығы құрамында ПВХ жоқ материалдан жасалған инфузиялық ыдыстарда, егер оны 2° С мен 8° С арасындағы температурада сақтаса, 48 сағат бойы сақталады.

Доцетакселдің инфузиялық ерітіндісі қаныққан, сондықтан уақыт өте келе кристалдануы мүмкін. Егер кристалдар түзілсе, ерітіндіні енді пайдалануға болмайды және оны жойған жөн.

Парентеральді қолдануға арналған басқа да барлық препараттар сияқты, алдын ала, пайдаланар алдында Таксотер® инфузиялық ерітіндісін көзбен қарап тексеру керек. Шөгіндісі бар ерітінділер жарамсыз деп табылуы тиіс. Кез келген пайдаланылмаған препарат немесе зат қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

Жағымсыз әсерлері

Таксотер жағымсыз реакцияларының ауырлығы оны басқа да химиялық ем дәрілермен біріктіріп тағайындау кезінде арта түсуі мүмкін. Төменде Таксотердің монотерапиясында да, сондай-ақ доксорубицинмен, цисплатинмен, трастузумабпен, капецитабинмен, преднизонмен немесе преднизолонмен, доксорубицинмен және циклофосфамидпен және цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктіру кезінде де байқалған жағымсыз әсерлердің бәрі сипатталған (емдеумен байланысты клиникалық тұрғыда маңызды жағымсыз әсерлері берілген). Әр жиілік тобының ішіндегі жағымсыз реакциялар олардың күрделілігінің кему ретімен берілген.

Монотерапия ретінде тағайындалған доцетакселге ең жиі жағымсыз реакциялар [(қайтымды және жинақталмайтын) жасушалар саны өте аз, орта есеппен, 7 күні, ауыр нейтропенияның орташа ұзақтығы (7 күні нейтрофильдер саны < 500 жасуша/ m^3 құрады)], анемия, алопеция, жүрек айну, құсу, стоматит, диарея және астения болып табылады. Оны трастузумабпен біріктіріп тағайындау кезінде тіркелген жағымсыз реакциялар (барлық дәрежедегі) $\geq 10\%$ шамасында туындады. Доцетаксел монотерапиясымен салыстырғанда, оны трастузумабпен біріктіріп тағайындағанда күрделі жағымсыз реакциялар (31%-бен салыстырғанда 40%) және 4 дәрежедегі жағымсыз реакциялар (23%-бен салыстырғанда 34%) жиілігінің жоғарылауы білінді. Капецитабинмен біріктіріліміне қатысты, антрациклиндермен емдеу сәтсіз болған сүт безінің обырын емдеу кезінде білінген емдеумен байланысты ең жиі қолайсыз реакциялар берілген ($\geq 5\%$).

Келесі қолайсыз реакциялар доцетаксел қолдану кезінде жиі байқалады.

Жиі

- доцетаксел инфузиясы басталған соң, әдетте, бірнеше минуттан соң және, әдетте, ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде болатын жоғары

сезімталдық реакциялары. Ең жиі симптомдары гиперемия, қышынумен немесе онсыз бөртпе, кеудедегі қысылу сезімі, арқаның ауыруы, ентігу, жоғары температура немесе қалтырау болып табылады. Ауыр реакциялар гипотензия және/немесе бронх түйілуі немесе денеге жайылған бөртпе (эритема) түрінде өтті.

- парестезиямен, дизестезиямен және ауырумен, соның ішінде күйдіріп ауыртумен сипатталатын ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі жүйке сезімталдығының бұзылу белгілері. Нейромоторика бұзылулары, ең алдымен, әлсіздікпен білінеді. Ауыр шеткері нейроуыттану дамығанда дозаны азайту қажет болады. Симптомдар қайтымдылығы туралы деректер монотерапия ретінде 100 мг/м^2 Таксотермен емделуден кейінгі нейроуыттанған 35,3% науқастарға қатысты. Симптомдары 3 ай ішінде өздігінен басылады.

- әдетте, жеңіл немесе орташа айқын болып саналатын қайтымды тері реакциялары. Реакциялар бөртпемен, соның ішінде, ең алдымен, аяқтар мен қолдарда (соның ішінде алақан-табан эритроидизестезиясы синдромының ауыр түрі), сондай-ақ білекте, бетте және кеудеде қышынумен жиі жүретін жергілікті бөртулермен сипатталды. Әдетте, бөртулер доцетаксел инфузиясынан кейінгі бір апта ішінде пайда болды. Ауыр симптомдар: десквамацияға ұласатын, сирек жағдайларда доцетакселмен емдеуді үзуге немесе тоқтатуға мәжбүрлейтін бөртулер сирек тіркелді. Тырнақтардың ауыр өзгерістері гипопигментациямен немесе гиперпигментациямен және кейде ауырулармен және онихолизиспен сипатталды.

- инфузия енгізген жердегі реакциялар, әдетте, жеңіл түрде болды және гиперпигментация, қабыну, қызару немесе терінің құрғауы, флебит немесе қанталау немесе венаның ісінуі болып табылады.

Сұйықтық іркілісі шеткері ісінулер түрінде және сирек плевралық жалқық, перикардальді жалқық, асцит және дене салмағының артуы түрінде көрініс берген. Шеткері ісінулер, әдетте, аяқтарда басталады, дене салмағының 3 кг және одан көп артуымен жайылып кетуі мүмкін. Сұйықтық іркілісінің жиілігі және ауырлық дәрежесі жинақты сипатта болады. Емдеуді тоқтатқан сәтте орташа жинақты дозасы 1000 мг/м^2 -ден асып кетті, ал сұйықтық іркілуінің орташа қайтымдылық уақыты 16,4 апта (0-ден 42 аптаға дейін) құрады. Ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі сұйықтық іркілісі, премедикациясыз науқастармен (орташа жинақты дозасы: $489,7 \text{ мг/м}^2$) салыстырғанда, премедикациясы бар науқастарда (орташа жинақты дозасы: $818,9 \text{ мг/м}^2$) кешірек басталды; алайда кейбір науқастарда ол емнің бастапқы курстарында тіркелген.

Таксотер[®] 100 мг/м² монотерапия ретінде

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар (соның ішінде, сепсис және пневмония, 1,7% өліммен аяқталу)

- нейтропения, соның ішінде фебрильді түрі, анемия

- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы және моторлы нейропатия, дисгевзия
- ентігу
- стоматит, диарея, жүрек айну, құсу
- алопеция, тері реакциялары, тырнақ тарапынан бұзылулар
- миалгия
- сұйықтық іркілісі, астения, ауыру

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

- нейтропениямен байланысты инфекциялар
- тромбоцитопения
- аритмия
- гипотензия, гипертензия, геморрагия
- іш қату, іштің ауыруы, асқазан-ішектен қан кету
- артралгия
- инфузия енгізген жердегі реакциялар, кеуденің жүректік емес ауыруы
- қандағы жоғары билирубин, қанда сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы, АСТ және АЛТ жоғарылауы

Жиі емес ($\geq 1/1.000$ - $<1/100$)

- жүрек жеткіліксіздігі
- эзофагит

Сирек ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$)

- тромбоцитопениямен қатар жүретін қан кету көріністері

Өте сирек ($<1/10.000$)

- қайтымсыз алопеция

73% тері реакциялары 21 күн ішінде басылады

Таксотер® 75 мг/м² монотерапия ретінде

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия
- жүрек айну, стоматит, құсу, диарея
- алопеция, тері реакциялары
- астения
- сұйықтық іркілісі, ауырулар

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

- фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- шеткері моторлы нейропатия
- аритмия (ауыр емес)
- гипотензия
- іш қату
- тырнақтар тарапынан бұзылулар

- миалгия
- қандағы билирубин жоғарылауы

Доксорубицинмен біріктірілген Таксотер[®] 75 мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар
- нейтропения, соның ішінде фебрильді түрі, анемия, тромбоцитопения
- шеткері сенсорлы нейропатия
- жүрек айну, стоматит, диарея, құсу, іш қату
- алопеция, тырнақтар тарапынан бұзылулар, тері реакциялары (ауыр емес)
- астения, сұйықтық іркілісі, ауыру

Жиі ($\geq 1/100$ -< $1/10$)

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

Жиі емес ($\geq 1/1.000$ -< $1/100$)

- гипотензия
- АСТ және АЛТ жоғарылауы

Цисплатинмен біріктірілген Таксотер[®] 75 мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы және моторлы нейропатия
- жүрек айну, құсу, диарея, стоматит
- алопеция, тырнақтар тарапынан бұзылулар, тері реакциялары
- миалгия
- астения, сұйықтық іркілісі, қызба

Жиі ($\geq 1/100$ -< $1/10$)

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

Жиі емес ($\geq 1/1.000$ -< $1/100$)

- жүрек жеткіліксіздігі
- қанда АСТ және сілтілік фосфатазаның жоғарылауы

Трастузумабпен біріктірілген Таксотер[®] 100 мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- гематологиялық уыттану: нейтропения, фебрильді нейтропения (соның ішінде антибиотиктер аясында қызбамен өтетін нейтропения) немесе нейтропениялық сепсис
- анорексия
- ұйқысыздық
- парестезия, бас ауыру, дисгевзия, гипостезия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі, конъюнктивит
- лимфа ісінуі
- эпистаксис, фаринголарингеальді ауыру, назофарингит, ентігу, жөтел, ринорея
- жүрек айну, құсу, диарея, іш қату, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы
- алопеция, эритема, бөртпе, тырнақтар тарапынан бұзылулар
- миалгия, артралгия, аяқ-қолдардың, сүйектердің және арқаның ауыруы
- астения, шеткері ісіну, пирексия, шаршау, шырышты қабықтар қабынуы, ауыру, тұмауға ұқсас жағдай, кеуде қуысының ауыруы, қалтырау
- дене салмағының артуы

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

- жүрек жеткіліксіздігі
- летаргия

Капецитабинмен біріктірілген Таксотер® 75 мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- нейтропения, анемия
- анорексия, тәбеттің төмендеуі
- дисгевзия, парестезия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі
- фаринголарингеальді ауыру
- жүрек айну, құсу, стоматит, диарея, іш қату, іштің ауыруы, диспепсия
- алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, алопеция, тырнақтар тарапынан бұзылулар
- миалгия, артралгия
- астения, пирексия, шаршау/әлсіздік, шеткері ісінулер

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

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

Преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілген Таксотер® 75 мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар
- нейтропения, анемия
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия, дисгевзия
- жүрек айну, құсу, стоматит/фарингит, диарея
- алопеция, тырнақтар тарапынан бұзылулар (ауыр емес)
- шаршау, сұйықтық іркілісі

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

- тромбоцитопения, фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық
- шеткері моторлы нейропатия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі
- сол жақ қарынша функционалдық қабілетінің төмендеуі
- эпистаксис, ентігу, жөтел
- экфолиативті бөртпе
- артралгия, миалгия

Лимфа түйіндері зақымданған және зақымданбаған сүт безі обырымен науқастардағы доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктірілген 75 мг/м² Таксотермен адъювантты ем, жиынтық деректер

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар, нейтропениялық инфекция
- анемия, нейтропения, соның ішінде фебрильді түрі, тромбоцитопения
- анорексия
- дисгевзия, шеткері сенсорлы нейропатия
- конъюнктивит
- ысынулар
- жүрек айну, құсу, стоматит, диарея, іш қату
- алопеция, тері бұзылулары, тырнақтар тарапынан бұзылулар
- миалгия, артралгия
- аменорея
- астения, пирексия, шеткері ісінулер

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

- жоғары сезімталдық
- шеткері моторлы нейропатия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі
- аритмия
- гипотензия, флебит
- жөтел
- іштің ауыруы
- дене салмағының артуы, дене салмағының кемуі

Жиі емес ($\geq 1/1.000$ - $<1/100$)

- синкопе, нейроуыттылық, ұйқышылдық
- лимфа ісінуі

Сирек ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

- іркілісті жүрек жеткіліксіздігі
- жедел лейкомия (миелодисплазиялық синдром)

Асқазан аденокарциномасында цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген Таксотер 75[®] мг/м²

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар, соның ішінде нейтропениялық
- анемия, нейтропения, соның ішінде фебрильді түрі, тромбоцитопения
- жоғары сезімталдық
- анорексия
- шеткері сенсорлы нейропатия
- диарея, жүрек айну, стоматит, құсу
- алопеция
- летаргия, қызба, сұйықтық іркілісі (ауыр/өмірге қатерлі 1%)

Жиі ($\geq 1/100 < 1/10$)

- бас айналу, шеткері моторлы нейропатия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі
- естудің нашарлауы
- аритмия
- іш қату, асқазан-ішек ауырулары, эзофагит/дисфагия/одиофагия
- бөртпелі қышыну, тырнақтар тарапынан бұзылулар, терінің түлеуі

Бас және мойын обырында цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктірілген Таксотер[®] 75 мг/м²

Радиотерапияға ұласатын бастапқы химиялық емдеу

Өте жиі ($\geq 1/10$)

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

Жиі ($\geq 1/100 < 1/10$)

- обыр ауырулары
- фебрильді нейтропения
- жоғары сезімталдық (ауыр емес)
- бас айналу
- көз жасы бөлінісінің күшеюі, конъюнктивит
- естудің нашарлауы
- миокард ишемиясы
- вена өзгерістері
- іш қату, эзофагит/дисфагия/одиофагия, іштің ауыруы, диспепсия, асқазан-ішектен қан кету

- қыштын бөртпе, терінің құрғауы, терінің түлеуі
- миалгия

- дене салмағының артуы

Жиі емес ($\geq 1/1.000 < 1/100$)

- аритмия

Химия-радиотерапияға ұласатын бастапқы химиялық емдеу

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- инфекциялар
- нейтропения, соның ішінде фебрильді түрі, анемия, тромбоцитопения
- анорексия
- дизгезия/паросмия, шеткері сенсорлы нейропатия
- естудің нашарлауы
- жүрек айну, стоматит, құсу, диарея, эзофагит/дисфагия/одиофагия, іш қату
- алопеция, қышымалы бөртпе
- летаргия, пирексия, сұйықтық іркілісі, ісінулер
- дене салмағының кемуі

Жиі ($\geq 1/100 < 1/10$)

- нейтропениялық инфекция
- обыр ауырулары
- бас айналу, шеткері моторлы нейропатия
- көз жасы бөлінісінің күшеюі
- аритмия
- диспепсия, асқазан-ішектік ауырулар, асқазан-ішектен қан кету
- терінің құрғауы және түлеуі
- миалгия

Жиі емес ($\geq 1/1.000 < 1/100$)

- жоғары сезімталдық
- конъюнктивит
- миокард ишемиясы
- вена өзгерістері
- дене салмағының артуы

Постмаркетингтік кезеңдегі тәжірибе

- сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және басқа да қолайсыз гематологиялық реакциялар. Сепсиспен немесе көп ағзалы жеткіліксіздікке жиі байланысты диссеминацияланған тамырішілік коагуляция (ДТК)
- басқа химиялық ем дәрілермен және/немесе сәулелі еммен біріктіріп қолдану кезіндегі доцетакселмен байланысты жедел миелоидты лейкомия және миелодисплазиялық синдром
- кейде өліммен аяқталатын анафилаксиялық шок
- персистирлеуші алопеция
- бүйрек жеткіліксіздігі; осы жағдайлардың 20% шамасында қатарлас нефроуытты дәрілік препараттар және асқазан-ішектік бұзылулар сияқты жедел бүйрек жеткіліксіздігін дамытатын қауіп факторлары болмаған

Сирек

- доцетаксел қолданумен байланысты конвульсиялар немесе уақытша естен тану. Кейде бұл реакциялар дәрілік препаратпен инфузия кезінде дамыған
- отоуыттылық, естудің нашарлауы және/немесе естімей қалу
- веналық тромбоэмболия
- миокард инфарктісі
- жедел респираторлық дистресс, интерстициальді пневмония және өкпе фиброзы синдромы; бір мезгілде сәулелі ем алған науқастардағы радиациялық пневмонит
- гастроинтестинальді өзгерістер, тесілу, ишемиялық колит, колит және нейтропениялық энтероколит нәтижесіндегі сусыздану, ішектің бұратылуы және ішек бітелісі
- сәулеленуге ретроспективті реакция, жедел олигурия немесе гипотензия көріністерінсіз сұйықтық іркілісі, сусыздану және өкпе ісінуі

Өте сирек

- дәрілік препарат инфузиясы кезінде типтік сипатта және жоғары сезімталдық реакцияларымен бірге туындаған көрудің уақытша нашарлауы (жарқ ету, жарық дақтары, скотома). Олар инфузияны тоқтатқанда қайтымды сипатта болды. Көз жасы бөлінісінің, соның ішінде көз жасының шамадан тыс түзілуіне әкелген көз жасы өзегінің бітелісі нәтижесіндегі конъюнктивитпен болатын күшею жағдайлары тіркелген
- бәрінен бұрын бауыр ауруына алдын ала шалдыққан науқастардағы, кейде өліммен аяқталатын гепатит
- терінің қызыл жегісі және көп формалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз сияқты буллезді бөртулер. Кейбір жағдайларда осы әсерлердің дамуында басқа да қатарлас факторлар рөл атқара алады. Доцетаксел қолдануға байланысты, әдетте, осының алдында шеткері лимфа ісінуі болған склеродермаға ұқсас өзгерістер тіркелген. Перманентті тазданудың жағдайлары туралы хабарланды (туындау жиілігі белгісіз).

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қандай да бір қосымша заттарына жоғары сезімталдық
- нейтрофильдердің бастапқы деңгейі $< 1,500$ жасуша\мм³ болатын науқастар
- деректердің болмауына орай, бауыр функциясы ауыр бұзылған науқастар
- олармен біріктіріп тағайындаған жағдайда басқа дәрілік препараттардың қарсы көрсетілімдерін ескеру керек.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

In vitro зерттеулері доцетаксел метаболизмінің Р450-3А цитохромын индукциялайтын, тежейтін немесе Р450-3А цитохромы арқылы метаболизденетін (осылайша осы ферментті бәсекелі жолмен бәсеңдетуге қабілетті) циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин және тролеандомицин сияқты бір мезгілде қабылданатын қосылыстардың әсер етуімен өзгеруі мүмкін. Осы препараттармен бір мезгілде емдеу кезінде сақтық таныту керек, өйткені елеулі өзара әрекеттесулер болуы мүмкін.

Доцетаксел ақуыздармен өте жақсы байланысады (> 95%). Доцетакселдің бір мезгілде тағайындалатын дәрілік заттармен *in vivo* өзара әрекеттесуіне жүргізілген ресми зерттеулердің болмауына қарамастан, ақуыздармен берік байланыс түзетін эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол және натрий вальпроаты сияқты препараттармен *in vitro* өзара әрекеттесуі Таксотердің ақуыздармен байланысына ықпал етпеген. Бұдан басқа, дексаметазон доцетакселдің ақуыздармен байланысына әсер етпеген. Таксотер® дигитоксин байланысуына ықпал етпеген.

Таксотер, доксорубицин және циклофосфамид фармакокинетикасы олар бір мезгілде тағайындалғанда өзгермеген. Бақыланбайтын бірден-бір зерттеудің шектеулі деректері Таксотер мен карбоплатин арасында өзара әрекеттесу барын көрсетеді. Таксотермен біріктіріп тағайындағанда карбоплатин клиренсі карбоплатинмен монотерапия кезінде бұрын тіркелген клиренсінен 50% жоғары болды.

Таксотердің преднизонның қатысуымен болған фармакокинетикасы қуық асты безінің метастаздық обыры бар науқастарда зерттелді. Доцетаксел СҮР3А4 арқылы метаболизденеді, ал преднизонның СҮР3А4 индукциялайтыны белгілі. Преднизонның Таксотер фармакокинетикасына статистикалық тұрғыда мәнді әсерлері байқалмаған.

Ритонавирмен біріктіру кезіндегі доцетаксел уыттылығының артуына сәйкесті клиникалық жағдайлар хабарланған. Осы өзара әрекеттесу негізінде жатқан механизм доцетакселдің ритонавирмен метаболизміне қатысатын негізгі СҮР3А4 изоферментін тежеумен жүзеге асады.

Кетоконазолмен 7 пациентте жүргізілген фармакокинетикалық зерттеулердегі экстраполяция негізінде, егер пациенттерге азолды фунгицидтер, ритонавир және кейбір макролидтер (klarитромицин, телитромицин) сияқты СҮР3А4 күшті тежегіштерін бір мезгілде енгізу қажет болса, доцетаксел дозасын 50% азайтуға көңіл бөлу қажет.

Доцетакселді СҮР3А4 күшті тежегіштерімен (мысалы, кетоконазол, итраконазол, klarитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин және вориконазол) бірге қолданудан сақтану керек.

Айрықша нұсқаулар

Сүт безінің обыры және өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры жағдайында ішуге арналған кортикостероидты гормон, мысалы, доцетаксел қолданудан

1 күн бұрын басталып (егер қарсы көрсетілімдері жоқ болса), 3 күн бойы күніне 16 мг дозада (күніне екі рет 8 мг) дексаметазон қолданумен жүзеге асатын премедикация организмдегі сұйықтық іркілісінің дәрежесі мен даму жиілігін, сондай-ақ жоғары сезімталдық реакцияларының айқындылығын төмендетуі мүмкін. Простата обыры жағдайындағы премедикация доцетаксел инфузиясынан 12 сағат, 3 сағат және 1 сағат бұрын ішуге арналған 8 мг дозадағы дексаметазоннан тұрады.

Гематология

Нейтропения доцетакселдің ең жиі жағымсыз реакциясы болып табылады. Нейтрофильдер саны, орта есеппен, 7-ші күні ең төмен деңгейге жетеді, бірақ бұл мерзімі қайталамалы емдеу циклдарында қысқалау болуы мүмкін. Доцетаксел алып жүрген барлық науқастарға толық қан талдауы жиі жасалу керек. Таксотермен емдеуді нейтрофильдер саны ≥ 1.500 жасуша/мм³ деңгейге дейін қалыпқа келгенде жаңғыртқан жөн.

Ауыр нейтропения жағдайында (7 және одан көп күн бойы < 500 жасуша/мм³) Таксотермен емдеу курсы кезінде, кейінгі емдеу курстарында дозаны азайту немесе тиісті симптоматикалық ем қолдану ұсынылады.

Таксотердің цисплатинмен және 5-фторфурацилмен (ТСФ) біріктірілімімен емделген науқастарда фебрильді нейтропения және нейтропениялық инфекциялар, егер науқастар профилактикалық мақсатта Г-КСФ алса, сирек кездескен. ТСФ алып жүрген науқастарға асқынған нейтропенияның (фебрильді нейтропения, ұзаққа созылатын нейтропения немесе нейтропениялық инфекция) даму қаупін төмендету үшін Г-КСФ профилактикасын жүргізген жөн.

Доксорубинмен және циклофосфамидпен (ТАС) біріктірілген доцетакселмен емделген науқастарда фебрильді нейтропения мен нейтропениялық инфекциялар, науқастарға Г-КСФ көмегімен бастапқы профилактика жүргізілгенде сирек кездескен. Сүт безінің обыры себепті ТАС адьювантты емінде жүрген пациенттерде асқынған нейтропенияның (фебрильді нейтропения, ұзаққа созылатын нейтропения немесе нейтропениялық инфекция) қаупін төмендету үшін Г-КСФ-мен бастапқы профилактика қажеттілігі қарастырылады. ТАС алып жүрген науқастарға мұқият қадағалап отыру керек.

Жоғары сезімталдық реакциялары

Науқастар, әсіресе, бірінші және екінші инфузия кезінде жоғары сезімталдық реакцияларын анықтау үшін қатаң қадағалануы тиіс. Жоғары сезімталдық реакциялары доцетаксел инфузиясының алғашқы минуттарында туындауы мүмкін, сондықтан гипотензия мен бронх түйілуін емдеуге қажетті барлық дәрілер дайын тұруы тиіс. Жоғары сезімталдықтың гиперемия немесе орныққан тері реакциялары сияқты әлсіз білінетін реакциялары дамыған жағдайда препаратты тоқтату қажет емес, ал ауыр гипотензия, бронх түйілуі немесе жайылған бөртпе/эритема сияқты ауыр реакциялардың дамуы доцетаксел енгізуді дереу тоқтатып, тиісті ем жүргізуді талап етеді. Таксотерді қайта енгізуді оған деген аса

жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары болатын пациенттерге тағайындауға болмайды.

Тері реакциялары

Аяқ-қолға (қол алақандары және аяқ табандары) орныққан ісінумен және кейін десквамациямен болатын тері эритемасы байқалды. Десквамацияға ұласатын бөртулер сияқты ауыр жағымсыз реакциялар анықталғанда доцетаксел тоқтатылу қажет.

Сұйықтық іркілісі

Сұйықтық іркілісінің ауыр түрі, мысалы, плевралық жалқық, перикардиальді жалқық және асцит бар науқастарды қатаң қадағалап отыру керек.

Респираторлық бұзылулар

Өліммен аяқталуы мүмкін жедел респираторлық дистресс-синдром, интерстициальді пневмония / пневмонит, өкпенің интерстициальді ауруы, өкпе фиброзы және тыныс алу жеткіліксіздігі хабарланған. Қатарлас сәулелі ем алатын пациенттерде радиациялық пневмония жағдайлары да тіркелген.

Егер өкпенің жаңа симптомдары немесе науқас жағдайының нашарлауы байқалса, науқастарға тиісті ем тағайындап, мұқият бақылау жүргізген жөн. Доцетакселмен емдеуді респираторлық синдромдар басылғанша тоқтата тұруға кеңес беріледі. Доцетакселмен емдеуді жаңғырту артықшылықтары тиянақты талдануы тиіс.

Бауыр функциясы бұзылған науқастар

Монотерапия ретінде доцетакселдің 100 мг/м^2 дозасын алатын және сарысудағы сілтілік фосфатазаның ҚЖШ 2,5 еседен көп жоғары деңгейімен біріккен сарысудағы трансаминазалар [АЛТ және/немесе АСТ] деңгейлері ҚЖШ 1,5 еседен жоғары асып кететін науқастарда өлімге ұшыратуы мүмкін сепсис және гастроинтестинальді қан кетулер, фебрильді нейтропения, инфекциялар, тромбоцитопения, стоматит және астенияны қоса, уыттану нәтижесіндегі өлім сияқты ауыр жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары. Осылайша, бауыр функциясының көрсеткіштері (БФК) жоғары науқастарға ұсынылатын доцетаксел дозасы 75 мг/м^2 құрайды. БФК бастапқы сатысында және әр кезекті цикл алдында өлшену керек.

Сілтілік фосфатазаның ҚЖШ 6 есе жоғары деңгейімен қатар сарысудағы билирубиннің қалып шегінен жоғары және/немесе ҚЖШ 3,5 есе жоғары АЛТ және АСТ деңгейінде дозаны түзетуді ұсынуға болмайды. Доцетаксел қатаң көрсетілімдері бойынша ғана қолданылу керек.

Асқазан аденокарциномасын емдеуге арналған цисплатинмен және 5-фторурацилмен біріктіру: жетекші клиникалық зерттеулерден АЛТ және/немесе АСТ ҚЖШ 1,5 есе жоғары болатын және ҚЖШ 2,5 есе жоғары сілтілік фосфатазаның қатарлас артуы және ҚЖШ 1 есе жоғары

билирубин деңгейі бар науқастар шығарылды. Ондай науқастарға дозаны түзету ұсынылмаған. Доцетаксел қатаң көрсетілімдер бойынша ғана тағайындалады. Басқа көрсетілімдер бойынша Таксотер біріктірілімімен емделген бауыр функциясы төмендеген науқастар жөнінде деректер жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылған науқастар

Бүйрек функциясының бұзылуы ауыр науқастарды Таксотермен емдеу жөнінде деректер жоқ.

Жүйке жүйесі

Ауыр шеткері нейроуыттанудың дамуында дозаны азайту қажет.

Жүректік уыттану

Таксотер[®] препаратын трастузумабпен біріктіріп алған науқастарда, әсіресе, құрамында антрациклин (доксорубин немесе эпирубицин) бар химиялық емнен кейін жүрек жеткіліксіздігі байқалды. Жеткіліксіздік орташадан ауыр дәрежеге дейін болып, өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Трастузумабпен біріктірілген Таксотер[®] препаратымен емдеу жоспарланғанда жүрек қызметінің бастапқы жағдайы бағалану керек. Кейіннен, емдеу кезінде жүрек қызметінің бұзылуы дамуы мүмкін науқастарды анықтау мақсатында жүрек функциясын бақылап (мысалы, әр 3 айда) отыру қажет. Толық мәліметті трастузумабты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

Көз бұзылыстары

Доцетаксел алған пациенттерде кистозды макула ісінулерінің (КМІ) туындауы хабарланады. Көруі әлсіреген пациенттер жылдам және толық офтальмологиялық тексеруден өтуі тиіс. КМІ диагнозы расталған жағдайда доцетакселмен емдеу тоқтатылып, тиісті ем басталуы тиіс.

Басқалары

Пациенттер, жынысына байланыссыз, емделу кезінде, ал ерлерге емді тоқтатудан кейін кемінде тағы да 6 ай бойы контрацепция қолдануы қажет.

Сүт безінің обырын адъювантты емдеу жағдайындағы қосымша сақтандырулар

Асқынған нейтропения

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

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын реакциялар

Іштің ерте ауыруы және басып көру кезіндегі сезімталдық, қызба, нейтропениямен немесе онсыз диарея сияқты симптомдар ауыр асқазан-ішектік уыттанудың бастапқы көріністері болуы мүмкін, ал оларды бағалау және кідіріссіз емдеу керек.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі

Емделу кезінде және одан кейін жалғасатын кезеңде іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің симптомдарын анықтау мақсатында бақылау жүргізген жөн.

ТАС сызбасы бойынша емделген, лимфа түйіндерінің зақымдануымен сүт безі обырына шалдыққан пациенттерде іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің даму қаупі емделуден кейінгі алғашқы жыл ішінде жоғары болды.

Лейкемия

Доцетакселмен, доксорубицинмен және циклофосфамидпен (ТАС) емделген науқастарда баяулаған миелодисплазияның немесе миелоидты лейкемияның даму қаупіне орай, гематологиялық көрсеткіштерге бақылау жүргізу қажет болады.

4 және одан көп зақымданған лимфа түйіндері бар науқастар

4 және одан көп зақымданған лимфа түйіндері бар пациенттерде білінген пайдасының қайталанусыз тіршілікке қабілеттілік (ҚТ) және жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ) көрсеткіштері бойынша статистикалық мәнді еместігіне байланысты, ондай пациенттерде ТАС үшін пайда/қаупінің оң арақатынасы қорытынды талдау кезінде толық анықталмаған.

Егде жастағы науқастар

Таксотерді доксорубицинмен және циклофосфамидпен біріктіріп 70 жастан асқан науқастарда қолдану жөнінде деректер шектеулі.

ТСФ қолдану кезінде егде жастағы науқастардың қатаң қадағалануын қамтамасыз ету керек.

Қосымша заттар

Таксотер® 20 мг/1 мл және Таксотер® 80 мг/4 мл құрамында 50 көлем% этанол (алкоголь) бар, яғни, тиісінше, 10 мл сыра немесе 4 мл шарап құтысына баламалы құтыда 0,395 г дейін (0,5 мл) және 40 мл сыра немесе 17 мл шарап құтысына баламалы құтыда 1,58 г дейін (2 мл). Препарат алкогольмен зардап шегетін тұлғаларға зиянды. Бұл дерек жүкті немесе емшек емізетін әйелдер, балалар және бауыр ауруы немесе эпилепсиясы бар пациенттер сияқты жоғары қауіп тобындағылар жағдайында ескерілу керек.

Препарат құрамындағы алкогольдің орталық жүйке жүйесіне ықпалы болуы мүмкіндігінен абайлау керек.

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

Бұл дәрілік препараттағы алкоголь мөлшері пациенттің автомобильді және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін.

Жүктілік

Жүкті әйелдерге Таксотер® қолдану туралы ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулер барысында оның эмбриоуытты және фетоуытты әсер көрсететіні, сондай-ақ фертильділікті төмендететіні дәлелденген. Басқа да цитототуытты емдік препараттар сияқты, доцетаксел жүкті әйелдерге енгізілгенде, шаранаға зиян келтіруі мүмкін. Сондықтан, егер оны қолдануға нақты көрсетілімдер болмаса, жүктілік кезінде Таксотер® қолдануға болмайды.

Бала туу жасындағы әйелдер/контрацепция

Таксотер® алатын бала туу жасындағы әйелдер жүктіліктен сақтанып, жүкті болып қалған жағдайда дереу емдеуші дәрігеріне мәлімдеуі керек.

Фертильділік

Емделу кезінде тиімді контрацепция тәсілін пайдалану керек.

Клиникадан тыс зерттеулерде доцетаксел геноуытты әсерін көрсетеді және ерлерде фертильділікті төмендетуі мүмкін. Демек, Таксотермен емделіп жүрген ерлерге ем кезінде және одан кейін жалғасатын 6 ай ішінде ұрықтандырудан бас тартып, емделуге дейін шәуһет консервациясына қатысты кеңес алу ұсынылады.

Лактация кезеңі

Доцетаксел липофильді зат болып табылады, бірақ оның емшек сүтімен бөлінуі белгісіз. Сондықтан емшектегі балаларда жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін екендіктен, Таксотермен емделудің бүкіл кезеңі бойына бала емізуді тоқтату керек.

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

Автокөлікті және жұмыс механизмдерін басқару қабілетіне ықпалына зерттеулер жүргізілмеген.

Осы дәрілік препараттағы алкоголь мөлшері науқастардың автокөлік немесе жұмыс механизмдерін басқару қабілетін төмендетуі мүмкін.

Артық дозалануы

Симптомдары: Артық дозалану туралы хабарламалар аз болды. Артық дозаланғанда жағымсыз реакциялар күшеюі мүмкін. Артық дозаланудың ықтималды бастапқы асқынуы сүйек кемігінің бәсеңдеуі, шеткері нейроуыттану мен мукозиттің дамуы болып табылады.

Емі: Таксотердің артық дозалануы кезінде антидоты жоқ. Артық дозаланған жағдайда науқасты мамандандырылған бөлімде қадағалайды және организмнің өмірлік маңызды функцияларына мұқият мониторинг жасалады. Артық дозалану констатациясынан кейін мүмкіндігінше тезірек Г-КСФ тағайындау керек. Қажет болса, басқа да симптоматикалық шаралар қолданылады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Жасыл түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпақты алюминий қалпақшамен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыны құтыда 1 мл концентраттан (20 мг/1 мл).

Ақшыл көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпақты алюминий қалпақшамен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыны құтыда 4 мл концентраттан (80 мг/4 мл).

Пішінді ұяшықты қаптамаға 1 құтыдан (1 мл концентрат немесе 4 мл концентрат) салады.

Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

2 °С-ден 25 °С-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғалған жерде сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Ерітіндіні 6 сағат ішінде пайдалану керек (көктамыр ішілік инфузияны жүргізу кезіндегі бір сағатты қоса алғанда)

Сақтау мерзімі

2 жыл (20 мг/ 1 мл доза үшін), 3 жыл (80 мг/ 4 мл доза үшін)

Дайындалған ерітінді 25°С-ден төмен температурада 6 сағат бойына тұрақты.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Орналасқан мекенжайы: Industriepark Hoechst, Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

Тіркеу куәлігінің иесі

Авентис Фарма С.А., Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның мекенжайы

050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

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

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

