

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доцетаксел-Келун-Казфарм, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доцетаксел.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг доцетаксела.

Каждый флакон 1 мл содержит 20 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

Каждый флакон 4 мл содержит 80 мг доцетаксела в пересчете на безводное вещество.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная, от бесцветной до бледно-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм показан к применению у взрослых.

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная и неоадъювантная терапия

Адъювантная терапия

Операбельный РМЖ (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом):

- Операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;
- Операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного и более факторов риска развития рецидива: размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая степень злокачественности опухоли (степень 2-3), возраст менее 35 лет).

Операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом (схема AC TH).

Неоадъювантная терапия

Операбельный и местно-распространенный РМЖ (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм).

Метастатический и/или местно-распространенный РМЖ.

- Местно-распространенный или метастатический РМЖ (Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с доксорубицином, терапия 1-й линии).
- Метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с трастузумабом, терапия 1-й линии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии).
- Местно-распространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с капецитабином).

Немелкоклеточный рак легкого

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии);
- Нерезектабельный местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином, препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-ой линии).

Рак яичников

- Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии, терапия 2-ой линии)

Рак предстательной железы

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

Рак желудка (аденокарцинома)

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

Рак головы и шеи

- Местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве индукционной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

Режим дозирования

Для предупреждения развития реакций гиперчувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем пациентам, получающим Доцетаксел-Келун-Казфарм (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации для которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний проводится премедикация глюкокортикостероидом, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сутки (по 8 мг два раза в сутки) в течение 3-х дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела.

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

У пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы независимо от одновременного использования преднизона или преднизолона, проводится премедикация дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12 ч, 3 ч и 1 ч до начала введения доцетаксела.

Для снижения риска развития гематологической токсичности рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-4 КСФ).

Рак молочной железы (РМЖ)

Адъювантная терапия

При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м². Препарат вводится через 1 час после 50

мг/м² доксорубицина и 500 мг/м² циклофосфида каждые три недели (схема ТАС) в течение 6 циклов (см. также «Коррекция доз при химиотерапии»).

При адъювантной терапии пациентов с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм.

Химиотерапия по схеме АС ТН:

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.
- ТН (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

цикл 5 (начинается через 3 недели после последнего цикла АС):

день 1: трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза),

день 2: доцетаксел 100 мг/м²,

день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.

Циклы 6-8:

день 1: доцетаксел 100 мг/м² и трастузумаб 2 мг/кг,

день 8 и 15: трастузумаб 2 мг/кг.

Через 3 недели после дня 1 цикла 8: трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели.

Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Неoadъювантная терапия

Для проведения неoadъювантной терапии пациентов с операбельным и местно-распространенным раком молочной железы рекомендуются указанные ниже дозы препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм:

- АС (циклы 1-4): доксорубин (А) 60 мг/м² с последующим введением циклофосфида (С) 600 мг/м² каждые 3 недели, 4 цикла.
- Т (циклы 5-8): доцетаксел (Т) 100 мг/м² 1 раз в 3 недели, 4 цикла.

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

Для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы в качестве терапии первой линии 75 мг/м² Доцетаксел-Келун-Казфарм вводят в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²); в качестве терапии второй линии рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм в монотерапии - 100 мг/м².

В комбинации с трастузумабом рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 100 мг/м² каждые 3 недели, при этом трастузумаб вводится еженедельно. Первая инфузия Доцетаксел-Келун-Казфарм назначается на следующий день после первой дозы трастузумаба. Последующие дозы Доцетаксел-Келун-Казфарм вводят

непосредственно после завершения инфузии трастузумаба, если предшествующая доза трастузумаба хорошо переносилась. Дозы и способ введения трастузумаба см. в инструкции по медицинскому применению трастузумаба.

В комбинации с капецитабином рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м^2 каждые 3 недели, а капецитабина по 1250 мг/м^2 дважды в день (в течение 30 минут после приема пищи) в течение 2 недель с последующим недельным перерывом. Расчет дозы капецитабина с учетом площади поверхности тела см. в инструкции по медицинскому применению капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2 , сразу после него введение цисплатина 75 мг/м^2 в течении 30-60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течении 30-60 мин. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 .

Метастатический рак яичников

Для терапии 2-ой линии рака яичников рекомендуется 100 мг/м^2 Доцетаксел-Келун-Казфарм 1 раз в 3 недели в монотерапии.

Рак предстательной железы

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

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

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

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

Рак желудка (аденокарцинома)

Рекомендуемая доза Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м^2 в однократной внутривенной инфузии с последующей внутривенной инфузией 75 мг/м^2 цисплатина в течение 1-3 часов (обе инфузии только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую внутривенную инфузию $750 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 5-фторурацила в течение 5 суток. Лечение повторяют каждые 3 недели. Необходимо проводить премедикацию антиэметическими (противорвотными) средствами

и соответствующую гидратацию (дополнительное введение жидкости) в связи с введением цисплатина. В профилактических целях следует применять Г-КСФ для снижения риска развития гематологической токсичности (см. далее «Коррекция дозы при химиотерапии»).

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, также им должна проводиться соответствующая гидратация до и после введения цисплатина. В профилактических целях можно использовать Г-КСФ для уменьшения риска гематологической токсичности. Следует также проводить профилактику развития нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения с препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм, получали антибиотики с профилактической целью.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Для индукционной терапии при местно-распространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м^2 в виде однократной внутривенной инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 часа (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2 /сутки в течение 5 суток. Эта схема повторяется каждые 3 недели в течение 4-х циклов. После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией

Для индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или с целью сохранения органа) рекомендованная доза препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм составляет 75 мг/м^2 в виде однократной внутривенной инфузии с последующей 0,5-3-часовой внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2 /сутки с 1 по 4 день. Эта схема лечения повторяется каждые 3 недели, всего 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила, см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция дозы во время химиотерапии

Общие рекомендации

Доцетаксел-Келун-Казфарм должен вводиться при количестве нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижении числа нейтрофилов < 500 клеток/мкл длительностью больше 1 недели, с тяжелыми или кумулятивными (усиливающимися при повторном введении) кожными реакциями или с тяжелой периферической нейропатией во время лечения препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм, его доза должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 и/или с 75 мг/м^2 до 60 мг/м^2 . Если вышеперечисленные реакции сохраняются при дозе 60 мг/м^2 , лечение следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм, для лечения РМЖ

Адьювантная терапия рака молочной железы

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

Доцетаксел-Келун-Казфарм в химиотерапевтической схеме АСТ

При операбельном и местно-распространенным раке молочной железы после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне неоадьювантной терапии по схеме АСТ необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза доцетаксела в схеме АСТ должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 . Доцетаксел-Келун-Казфарм в химиотерапевтической схеме АС ТН

При операбельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адьювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ во всех 8 последующих циклах, доза препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 . Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации и при необходимости применять Г-КСФ. В случае развития стоматита 3 или 4 степени тяжести дозу доцетаксела в схеме АС ТН следует снизить со 100 мг/м^2 до 75 мг/м^2 .

Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба.

Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с капецитабином

Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с доцетакселом см. ОХЛП/инструкцию по медицинскому применению капецитабина.

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином при первом появлении токсичности 2 степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, при возобновлении лечения вводится 100 % первоначальной дозы.

У пациентов с повторным развитием токсичности 2 степени тяжести или первым развитием токсичности 3 степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0-1 степени тяжести, затем лечение доцетакселом возобновляется в дозе 55 мг/м².

При любом последующем развитии токсичности или развитии любой токсичности 4 степени тяжести введение доцетаксела должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая Доцетаксел-Келун-Казфарм, при немелкоклеточном раке легкого

Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином или карбоплатином

У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл (комбинация с цисплатином) или до 75000/мкл (комбинация с карбоплатином), или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м².

Для коррекции дозы цисплатина см. ОХЛП/инструкцию по применению цисплатина.

Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями должны получать противорвотные препараты и адекватную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

Если, несмотря на применение Г-КСФ, возникают эпизоды фебрильной нейтропении, продолжительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу доцетаксела следует уменьшить с 75 до 60 мг/м². При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу доцетаксела с 60 мг/м² до 45 мг/м². При развитии тромбоцитопении 4 степени тяжести дозу доцетаксела рекомендуется уменьшить с 75 мг/м² до 60 мг/м². Последующие циклы с применением доцетаксела

возможны при количестве нейтрофилов $> 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$. При сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендованная коррекция доз при развитии токсичности у пациентов, получающих Доцетаксел-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекция дозы
Диарея 3 степени	Первый эпизод: снизить дозу 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 ФУ на 20%. Второй эпизод: исключить только ФУ из всех последующих циклов. Третий эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20%.
Стоматит (мукозит) 4 степени	Первый эпизод: исключить только ФУ из всех последующих циклов. Второй эпизод: снизить дозу доцетаксела на 20%.

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению препаратов.

У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых развилась осложненная нейтропения (включая пролонгированную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию), во всех последующих циклах с профилактической целью рекомендуется применение Г-КСФ (например, с 1 по 15 день цикла химиотерапии).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исходя из данных популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют специальные указания по применению доцетаксела у лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации доцетаксела с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25% (см. ОХЛП / инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с нарушением функции печени

Исходя из фармакокинетических данных, полученных для доцетаксела в монотерапии в дозе 100 мг/м², у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН или активностью щелочной фосфатазы >2,5 ВГН, рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м². У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (>1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (>6 ВГН), не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять Доцетаксел-Келун-Казфарм.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (>1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (>2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (>1 ВГН).

У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.

При применении препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм у пациентов с нарушением функции печени следует учитывать наличие этанола в качестве вспомогательного вещества (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

Безопасность и эффективность доцетаксела у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения доцетаксела у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения доцетаксела при раке носоглотки у детей и подростков от 1 месяца до 18 лет. Доцетаксел не применялся у детей по показаниям: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и рак головы и шеи, за исключением малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Способ применения

Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм вводится путем однократной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели. Инструкцию по приготовлению раствора для инфузий и меры предосторожности, принимаемые при обращении с препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доцетакселу или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в пункте 6.1.
- Исходный уровень нейтрофилов < 1500 клеток/ мм^3 .
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Следует учитывать противопоказания других лекарственных препаратов в случае назначения в комбинации с ними.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения

Следует проводить частый контроль клинического анализа крови у пациентов, получающих терапию доцетакселом. Максимальное снижение количества нейтрофилов наступает к 7 дню, но у пациентов ранее проходивших интенсивный курс химиотерапии, этот интервал может быть короче. При развитии выраженной нейтропении ($< 500/\text{мкл}$ в течении 7 дней) во время курса терапии доцетакселом рекомендуется снизить дозу препарата на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$.

В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим доцетаксел в комбинации с цисплатином и фторурацилом (химиотерапевтической схемы TCF), фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. При применении схемы TCF необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапию по схеме TCF.

У пациентов, получающих первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла), при применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином и циклофосфомидом (режим химиотерапии TAC) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме TAC для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильной нейтропении, длительной нейтропении, нейтропенической инфекции) следует рассмотреть вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему TAC.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется соблюдение осторожности у пациентов с нейтропенией, особенно при риске развития желудочно-кишечных осложнений. Развитие энтероколита возможно на

протяжении всего лечения. Энтероколит может привести к смерти даже в первый день своего развития. Пациенты должны тщательно мониторироваться на предмет ранних проявлений серьезной желудочно-кишечной токсичности (см. раздел 4.8).

Реакции гиперчувствительности

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

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

Кожные реакции

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

При применении доцетаксела сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез. Пациенты должны быть информированы о симптомах и признаках этих серьезных кожных реакций и находиться под наблюдением врача. В случае развития серьезных кожных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии доцетакселом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и имеющих повышенную активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов,

таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии доцетакселом. У пациентов с повышенными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы >6 ВГН не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения доцетаксела в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушением функции печени.

Задержка жидкости

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

Вторичные злокачественные образования

При применении комбинации доцетаксела с другими химиотерапевтическими препаратами, ассоциированными с развитием вторичных злокачественных новообразований, возможно развитие вторичных злокачественных новообразований (включая острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому и рак почки). Требуется мониторинг пациентов на предмет развития вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникнуть через несколько месяцев или лет после применения доцетаксел-содержащей терапии.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли при приеме доцетаксела после первого или второго цикла (см. раздел 4.8). Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли (например, пациенты с нарушением функции почек, гиперурикемией, объемной опухолью, быстрым прогрессированием) должны находиться под тщательным наблюдением. До начала лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию и провести лечение, направленное на снижение повышенного уровня мочевой кислоты.

Кардиотоксичность

У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности, которая может быть средней тяжести или тяжелой и

приводить к смерти. Когда пациентке показано лечение доцетакселом в комбинации с трастузумабом, она должна пройти кардиологическое обследование до начала терапии. Каждые три месяца контролировать функции сердца, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиваться сердечная недостаточность. Более подробно см. Инструкцию по применению трастузумаба.

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

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

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулы. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулы лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Пациенты пожилого возраста

По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию доцетаксел + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением НР 3 и 4 степени тяжести, связанных с лечением серьезных НР и ранней отмены лечения вследствие развития НР.

Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациентов старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом каждые 3 недели по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей, развития анемии, инфекций, анорексии, снижения массы тела была на $\geq 10\%$ больше, чем у пациентов более молодого возраста. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было.

Из 545 пациентов, получавших лечение доцетакселом каждые 3 недели в терапии гормоночувствительного рака предстательной железы (STAMPEDE) 296 пациентов (из 545) были в возрасте 65 лет и старше, а 48 пациентов были в возрасте 75 лет или старше. Сообщения о НР с повышенной частотой (по меньшей мере на 10 %) среди пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами отсутствуют. В небольшой подгруппе пациентов в возрасте 75 лет и старше наблюдалась тенденция к более частым НР по сравнению с более молодыми пациентами. Сообщается о повышенной частоте возникновения (по меньшей мере на 10 %) нейтропении, анемии,

диареи, одышки и инфекций верхних дыхательных путей у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Оценка причинно-следственной связи данных НР с лечением не проводилась. Однако различий по эффективности терапии при сравнении пожилых и более молодых пациентов выявлено не было.

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом наблюдались следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, фебрильная нейтропения/нейтропеническая инфекция, диарея у пациентов старше 65 лет встречались на > 10 % чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции

Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 2 месяцев после окончания терапии. Мужчинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения доцетакселом и в течение не менее 4 месяцев после окончания химиотерапии.

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

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

Нейротоксичность

Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 39 объемных % этанола (алкоголя) (в 20 мг/1,0 мл концентрата содержится этанола безводного 0,395 г, в 80 мг/4,0 мл концентрата – 1,580 г). Это следует принимать во внимание при применении препарата у лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

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

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом

Препарат Доцетаксел-Келун-Казфарм является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность

при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками.

Если концентрат или раствор для инфузии попадает на кожу, то ее следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора препарата на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Неадьювантная терапия рака молочной железы

При достижении полного или частичного морфологического регресса опухоли на неoadьювантной химиотерапии, проводится хирургическое удаление опухоли и при возможности подмышечная лимфодиссекция. Проведение дополнительной адьювантной химиотерапии после достижения полного или частичного морфологического регресса не улучшает выживаемость пациентов. Поэтому проведение адьювантной химиотерапии не обосновано для пациентов, достигших полного или частичного морфологического регресса опухоли после неoadьювантной химиотерапии. Если ответ является минимальным после нескольких циклов неoadьювантной химиотерапии или болезнь прогрессирует, в любой момент необходимо рассмотреть альтернативный режим химиотерапии и/или предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством в виде мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией. Послеоперационная адьювантная терапия для этих пациентов состоит из завершения запланированной химиотерапии, если она не была завершена до хирургического вмешательства с последующей гормональной терапией у женщин с положительным статусом эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов. У пациенток с раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 назначается трастузумаб до одного года.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Вещества индуцирующие или ингибирующие изоферменты цитохрома CYP3A или метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома CYP3A, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома CYP3A, таких как циклоспорин, терфенадин, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при

одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия (см. раздел 4.4.).

При одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 частота развития побочных эффектов препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм может увеличиваться вследствие снижения его метаболизма. В фармакокинетическом исследовании с участием 7 пациентов, совместное применение доцетаксела и сильного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола приводило к значительному уменьшению (на 49%) клиренса доцетаксела. Если невозможно избежать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), то данную комбинацию следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.4.); при этом требуется тщательное клиническое наблюдение и возможность коррекции дозы доцетаксела.

Преднизолон

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

Лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (>95%). In vitro лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат, не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови.

Доксорубицин и циклофосфамид

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

Карбоплатин

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

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

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

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

В исследованиях на животных было показано, что доцетаксел может нарушать мужскую фертильность.

Поэтому мужчинам, перед началом лечения доцетакселом, следует рассмотреть возможность консервации спермы.

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

Не проводилось каких-либо исследований по влиянию на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Однако развитие побочных реакций со стороны нервной системы, органа зрения, желудочно-кишечного тракта и др., а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакции и внимания (см. разделы 4.4., 4.8.). Поэтому пациенты должны быть предупреждены о возможности потенциального влияния побочных эффектов на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы, и им рекомендуется во время лечения, если у них появляются побочные эффекты, не управлять транспортными средствами или пользоваться механизмами, а также не заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, разделенные по системно-органным классам.

Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Монотерапия препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-КСФ. Количество нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (< 500 клеток/мкл) также составляет 7 дней. Фебрильная нейтропения, анемия (гемоглобин < 11 г/дл). Инфекции
	Часто	Тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови < 500 /мкл; тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в том числе и с летальным исходом; тромбоцитопения < 100000 /мкл; кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией < 50000 /мкл, тяжелая анемия гемоглобин < 8 г/дл)
	Нечасто	Тяжелая тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Аллергические реакции, обычно возникающие в течение нескольких минут после начала внутривенной инфузии доцетаксела, бывают легко или умеренно выраженными («приливы» крови к кожным покровам; сыпь в сочетании с зудом и без него; чувство стеснения в груди; боль в спине;

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

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Тяжелая одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит
	Часто	Тяжелая тошнота; тяжелая рвота; тяжелая диарея; запор; тяжелый стоматит; эзофагит; боли в животе, включая сильные; желудочно-кишечные кровотечения
	Нечасто	Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови, более чем в 2,5 раза превышающие ВГН
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные: локализованные высыпания, главным образом, на кистях и стопах (включая тяжелый ладонно-подошвенный синдром), а также на руках, лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом. Высыпания обычно возникали в течение одной недели после внутривенной инфузии доцетаксела. Нарушения со стороны ногтей характеризуются гипо- и гиперпигментацией, болью и онихолизисом (отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа). Алопеция
	Часто	Тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, которые могут потребовать прерывания или прекращения лечения доцетакселом
	Нечасто	Тяжелая алопеция

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия
	Часто	Артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца или дыхательных путей. Задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличении массы тела и менее часто о развитии плеврального и перикардального выпота, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с увеличением массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигоурии или снижения артериального давления
	Часто	Реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные, и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, экстравазации или отека вены. Тяжелые формы задержки жидкости. У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2 , медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2 , а медиана времени до обратного развития задержки жидкости - 16,4 недели (от 0 до 42 недель). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной

		задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м ² , а без проведения премедикации 489,7 мг/м ²), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии
	Нечасто	Тяжелый генерализованный и локализованный болевой синдром; включая боли в грудной клетке без вовлечения сердца и дыхательных путей

Доцетаксел в комбинации с другими препаратами

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином

В целом нежелательные явления у пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, аналогичны таковым при применении доцетаксела в монотерапии.

При применении доцетаксела в комбинации с доксорубицином, по сравнению с монотерапией доцетакселом, наблюдалась большая частота нейтропении, включая тяжелую нейтропению; фебрильной нейтропении; тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению; анемии; инфекций, включая тяжелые инфекции; тошноты; рвоты; диареи; включая тяжелую диарею; запора; стоматита, включая тяжелый стоматит; сердечной недостаточности; алопеции; но меньшая частота аллергических реакций; кожных реакций, в том числе и тяжелых; поражения ногтей, в том числе и тяжелых; задержки жидкости, в том числе и тяжелой; анорексии, периферической сенсорной нейропатии и периферической моторной нейропатии, включая тяжелые формы; гипотензии; нарушений сердечного ритма; повышения активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в крови; миалгии; астении.

Доцетаксел в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС)

При применении этой химиотерапевтической схемы отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: инфекции, нейтропенические инфекции, анемия, нейтропения (в том числе фебрильная нейтропения), тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, анорексия, нарушение вкусовых ощущений, периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия, обморок, сонливость, конъюнктивит, повышенное слезотечение, аритмия, «приливы» крови, артериальная гипотензия, флебит, лимфатический отек, периферический отек, кашель, тошнота, стоматит, рвота, диарея, запор, боль в животе, алопеция, поражение ногтей, поражение кожи, миалгия, артралгия,

амеорея, астения, лихорадка при отсутствии инфекции, увеличение/снижение массы тела. Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60%) и нейтропенических инфекций 3-4 степени тяжести.

Дополнительно наблюдались: колит, энтерит, перфорация толстой кишки без летальных исходов (у 2-х из 4-х пациентов потребовалось прекращение лечения), острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром, аритмии всех степеней тяжести, артериальная гипотензия всех степеней тяжести, застойная сердечная недостаточность. При долгосрочном периоде наблюдения (10 лет и 5 месяцев) были отмечены: 3 случая развития застойной сердечной недостаточности; 1 случай дилатационной кардиомиопатии с летальным исходом; острый лейкоз (1 случай); алопеция (в т.ч. с усилением проявления алопеции во время наблюдения), амеорея, астения, лимфатический отек, периферический отек, периферическая сенсорная нейропатия. Большинство стойких нежелательных реакций разрешились в период наблюдения.

Доцетаксел в комбинации с капецитабином

При применении доцетаксела в комбинации с капецитабином отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: стоматит, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, сухость в полости рта, ладонно-подошвенный синдром, алопеция, поражения ногтей, изменения цвета ногтей, онихолизис, дерматит, эритематозная сыпь, астения, лихорадка, повышенная утомляемость, слабость, боль в конечностях, летаргия, болевой синдром, нарушение вкусовых ощущений, парестезия, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, анорексия, снижение аппетита, обезвоживание, снижение массы тела, повышенное слезотечение, миалгия, артралгия, боль в спине, отеки нижних конечностей, боль в горле, одышка, кашель, носовое кровотечение, кандидоз ротовой полости, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия.

По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию доцетаксела с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3-4 степени тяжести.

Доцетаксел в комбинации с трастузумабом

У пациентов, получавших комбинацию доцетаксела с трастузумабом отмечались следующие нежелательные реакции всех степеней тяжести: астения, повышенная утомляемость, воспаление слизистой оболочки, лихорадка, болевой синдром, летаргия, боль в грудной клетке, гриппоподобное состояние, озноб, алопеция, поражения ногтей, сыпь, эритема, периферический отек, увеличение массы тела, лимфатический отек, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, диспепсия, парестезия, головная

боль, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, фебрильная нейтропения или нейтропенический сепсис, назофарингит, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, кашель, одышка, боль в области глотки и гортани, носовое кровотечение, ринорея, слезотечение, конъюнктивит, анорексия, бессонница, токсическое поражение ногтей.

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

Чаше отмечались нежелательные реакции 4 степени тяжести, случаи развития сердечной недостаточности (особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии), однако реже наблюдалась нейтропения 3-4 степени тяжести.

Доцетаксел в схеме АС-ТН (см. раздел 4.2.)

Применение этой схемы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, сопровождалось увеличением частоты возникновения многих нежелательных реакций: чаще наблюдались алоpecia, анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести, тошнота, включая тошноту 3-4 степени тяжести, стоматит/фарингит, изменение вкусовых ощущений, рвота, диарея, запор, анорексия, боли (в том числе спастические) в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, миалгия, изменение ногтей, артралгия, инфекции с нейтропенией 3-4 степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличения частоты фебрильной нейтропении. Реже отмечались нейтропения 3-4 степени тяжести, задержка жидкости, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно наблюдались: бессонница, повышение концентрации креатинина в крови, повышенная утомляемость, нерегулярные менструации, «приливы» крови к кожным покровам, слезотечение, диспепсия/изжога, головная боль, одышка, увеличении массы тела, снижение массы тела, лихорадка (без нейтропении), боль в костях, болевой синдром, конъюнктивит, головокружение, предобморочное состояние, ладонно-подошвенный синдром, носовое кровотечение, сухость кожи, кашель, ринит, озноб, реакция в месте введения препарата, сухость во рту, тахикардия (в том числе синусовая), артериальная гипотензия, лейкоцитопения, инфекции с неизвестным абсолютным числом нейтрофилов, инфекции без нейтропении.

Комбинация доцетаксела с цисплатином или карбоплатином

При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией доцетакселом чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); тошнота, включая тошноту 3-4 степени

тяжести; рвота; диарея 3-4 степени тяжести; анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3-4 степени тяжести; запор; реакции в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3-4 степени тяжести; анемия, включая анемию 3-4 степени тяжести, инфекции; фебрильная нейтропения; аллергические реакции; кожные реакции; поражение ногтей; задержка жидкости, включая задержку жидкости 3-4 степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина); стоматит, периферическая сенсорная и, в меньшей степени, периферическая моторная нейропатия; алопеция; астения и миалгия.

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

Комбинации доцетаксела с преднизолоном или преднизоном

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, по сравнению с монотерапией доцетакселом, значительно уменьшалась частота возникновения НР: анемии, в том числе и 3-4 степени тяжести; инфекций; нейтропении, в том числе и 3-4 степени тяжести; тромбоцитопении; фебрильной нейтропении; слабости; аллергических реакций; периферической сенсорной и моторной нейропатии; алопеции; сыпи; десквамации; тошноты; диареи; стоматита/фарингит; рвоты; анорексии; миалгии; артралгии; задержки жидкости; но чаще наблюдались нарушения вкуса и сердечная недостаточность.

Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, повышенная утомляемость, слезотечение, изменение ногтей.

При применении доцетаксела в комбинации с преднизолоном или преднизоном и антиандрогенной терапией для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы наблюдалось развитие следующих НР: нейтропения/фебрильная нейтропения (в том числе > 3 степени тяжести), анемия, реакции гиперчувствительности (в том числе > 3 степени тяжести), диабет (в том числе > 3 степени тяжести), анорексия, бессонница (в том числе > 3 степени тяжести), сенсорная нейропатия (в том числе > 3 степени тяжести), головная боль, головокружение, нарушение зрения, артериальная гипотензия, одышка (в том числе > 3 степени тяжести), кашель, инфекции верхних дыхательных путей (в том числе > 3 степени тяжести), фарингит, диарея (в том числе > 3 степени тяжести), стоматит, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, рвота (в том числе > 3 степени тяжести), алопеция (в том числе > 3 степени тяжести), изменения ногтей (в том числе > 3 степени тяжести), сыпь, миалгия, гриппоподобные симптомы, летаргия (в том числе > 3 степени тяжести), астения, повышение температуры тела (в том

числе > 3 степени тяжести), кандидоз полости рта, задержка жидкости, гипокальциемия, гипофосфатемия (в том числе > 3 степени тяжести), гипокалиемия.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и фторурацилом

При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией доцетакселом, чаще наблюдались нейтропения, анемия, в том числе и 3-4 степени тяжести; тромбоцитопения, в том числе и 3-4 степени тяжести; фебрильная нейтропения; нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ); тошнота; рвота; анорексия; стоматит; диарея; эзофагит/дисфагия/боли при глотании; реже наблюдались инфекции; аллергические реакции; задержка жидкости; периферическая сенсорная и периферическая моторная нейропатия; миалгия; алоpecia; сыпь; зуд; поражение ногтей; кожная десквамация; нарушения ритма сердца.

Дополнительно наблюдались: лихорадка при отсутствии инфекции; летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменения слуха; головокружение; слезотечение; сухость кожи; изжога; ишемия миокарда; венозные нарушения; боли, обусловленные опухолью; конъюнктивит; снижение массы тела, запор, желудочно-кишечное кровотечение, боль (в том числе спастическая) в животе, нарушение вкуса, осязания и обоняния. Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развития фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.

Данные, полученные при пострегистрационном применении доцетаксела

Системно-органный класс	Частота возникновения нежелательных реакций	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром, связанные с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением
	Частота неизвестна	Вторые первичные новообразования, включая неходжкинскую лимфому, рак почек, при применении доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами,

		ассоциированными с развитием вторых первичных новообразований
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических НР. Сообщалось о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС - синдрома), часто в сочетании с сепсисом или полиорганной недостаточностью
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактический шок, иногда с летальным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, данные случаи очень редко приводили к летальному исходу
	Частота неизвестна	Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности с потенциально летальным исходом на доцетаксел, у пациентов, у которых ранее отмечались реакции гиперчувствительности на паклитаксел
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Сообщалось о случаях развития нарушений электролитного баланса. Сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом, в сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией. Отмечались случаи развития гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, обычно связанные с желудочно-кишечными нарушениями, в частности, с диареей. Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли, иногда с летальным исходом
Нарушения со стороны	Редко	Судороги или преходящая потеря

нервной системы		сознания, иногда развивающиеся во время внутривенного инфузионного введения препарата
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Слезотечение в сочетании с конъюнктивитом или без него и очень редко - случаи обструкции слезного канала, приводящие к чрезмерному слезотечению, главным образом у пациентов, одновременно получавших другие противоопухолевые препараты. Преходящие визуальные расстройства («вспышки света» в глазах, появление скотом), обычно возникающие во время внутривенного инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакцией гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения внутривенной инфузии. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Редко	Случаи ототоксического действия препарата с нарушениями слуха и/или потерей слуха, включая случаи, связанные с приемом других ототоксических препаратов
Нарушения со стороны сердца	Редко	Венозные тромбозмболические осложнения и инфаркт миокарда
	Частота неизвестна	У пациентов, получавших доцетаксел в комбинации с доксорубицином, фторурацилом и/или циклофосфамидом сообщалось о развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую

		тахикардию, иногда с летальным исходом
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Острый респираторный дистресссиндром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность и феномен возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения - редкие случаи радиационного пневмонита
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко	Дегидратация, как следствие развития реакций со стороны желудочно- кишечного тракта, включая энтероколит и перфорацию желудка или кишечника; редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции
	Частота неизвестна	Сообщалось о развитии энтероколита, включая колит, ишемический колит и нейтропенический энтероколит с возможным летальным исходом
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит, иногда с летальным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи (такой как многоформная эритема), тяжелые кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В настоящее время антидот к доцетакселу не известен. В случае передозировки пациента следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Пациентам следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости - симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CD02.

Механизм действия

Доцетаксел-Келун-Казфарм является противоопухолевым препаратом растительного происхождения из группы таксоидов. Способствуя объединению тубулина в стабильные микротрубочки, препятствует их разъединению, что приводит к выраженному снижению количества свободного тубулина, и тем самым нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках (нарушает процесс деления опухолевых клеток). Присоединение доцетаксела к микротрубочкам не изменяет количества протофиламентов.

Фармакодинамические эффекты

Доцетаксел активен в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в избыточном количестве р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. In vivo доцетаксел имеет широкий

спектр активности в отношении опухолей мышечной и перевиваемых опухолевых клеток человека.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика у взрослых

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от дозы и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодами полувыведения для α , β и γ фаз - 4 мин., 36 мин. и 11,1 ч, соответственно.

Абсорбция

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

Распределение

Средние показатели общего клиренса и объема распределения в равновесном состоянии составляли 21 л/ч/м² и 113 л, соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50 %. Более 95 % доцетаксела вступает в связь с белками плазмы.

Биотрансформация

Доцетаксел более чем на 95% связывается с белками плазмы крови. Доцетаксел подвергается окислению трет-бутиловой эфирной группы с помощью изоферментов цитохрома P450.

Элиминация

Доцетаксел в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6 % введенной дозы) и через желудочно-кишечный тракт с калом (75% введенной дозы). Около 80% от введенной дозы доцетаксела в течение 48 часов выводится через желудочно-кишечный тракт в виде одного основного неактивного метаболита и 3-х второстепенных неактивных метаболитов, а также в виде очень малых количеств неизмененного лекарственного вещества.

Возраст и пол

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента.

Печеночная недостаточность

При слабо и умеренно выраженных нарушениях функции печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 1,5 их верхних границ нормы (ВГН) в сочетании с активностью щелочной фосфатазы > 2,5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27 %.

Задержка жидкости

При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

Комбинированная терапия

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина) в плазме крови. Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфида не изменялись при их одновременном применении. Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела (C_{max}, AUC), а доцетаксел, в свою очередь, не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5-DFUR). Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии. Фармакокинетический профиль цисплатина вводимого вскоре после инфузии доцетаксела не отличался от такового при введении одного цисплатина. Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимого после стандартной премедикации дексаметазоном. Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом не изменяет их фармакокинетических показателей.

Дети

У детей фармакокинетические показатели при монотерапии доцетакселом и терапии доцетакселом в комбинации с цисплатином и фторурацилом были аналогичными таковым у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лимонная кислота безводная

этанол безводный

полисорбат 80

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 25°C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл (для дозировки 20 мг/1 мл) или 4 мл (для дозировки 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 (для дозировки 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл) вместе с листком-вкладышем на русском языке вкладывают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Доцетаксел-Келун-Казфарм

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 Доцетаксел-Келун-Казфарм. Рекомендуется использовать перчатки.

При контакте кожи с концентратом, предварительно перемешанным раствором или инфузионным раствором Доцетаксел-Келун-Казфарм следует немедленно тщательно смыть их с кожи мылом и водой. При попадании концентрата, предварительно перемешанного раствора или инфузионного Доцетаксел-Келун-Казфарм на слизистые оболочки, следует немедленно тщательно промыть их водой.

Каждый флакон предназначен для однократного применения и должен быть сразу же использован.

Приготовление раствора для инфузий

Доцетаксел-Келун-Казфарм, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/1мл и 80 мг/4мл), состоящий из одного флакона не нуждается в предварительном разведении растворителем и уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата Доцетаксел-Келун-Казфарм следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25°C) в течение 5 минут перед его использованием для приготовления инфузионного раствора.

Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора в соответствии с требуемой дозой в условиях асептики извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца и вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащие 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Введение проводится путем однократного введения в инфузионную емкость всей необходимой дозы. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то следует использовать

емкости для инфузий большего объема, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания. Инфузионный раствор Доцетаксел-Келун-Казфарм должен быть использован в течение 4 часов, его следует вводить при соблюдении правил асептики в 1-часовой инфузии, в условиях комнатной температуры (ниже 25°C) и нормального освещения.

Подобно всем другим препаратам для парентерального применения, концентрат для приготовления раствора для инфузий Доцетаксел-Келун-Казфарм 20 мг/1мл, 80 мг/4 мл и инфузионный раствор необходимо осматривать перед введением: при наличии осадка их вводить нельзя и следует утилизировать. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Тел/факс: 8 (727)312-14-01,

Адрес электронной почты: kelun-reg@mail.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Тел/факс: 8 (727)312-14-01,

Адрес электронной почты: kelun-reg@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА