

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR  
Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri

\_\_\_\_\_ E.M.Ağayev

“10” \_\_Mart\_\_\_\_\_2014-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**TAKSOTER** infuziya məhlulu hazırlamaq üçün konsentrat  
**TAXOTER®**

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Docetaxel

#### **Tərkibi**

***Taksoter®***, ***infuziya məhlulunun hazırlanması üçün konsentrat, 20 mq/1 ml***

*Təsiredici maddə:* 1 flakonda 20 mq dosetaksel trihidrat (susuz dosetakselə ekvivalent) vardır.

*Köməkçi maddələr:* polisorbət 80, susuz etanol.

***Taksoter® infuziya məhlulunun hazırlanması üçün konsentrat, 80 mq/4 ml***

*Təsiredici maddə:* 1 flakonda 80 mq dosetaksel trihidrat (susuz dosetakselə ekvivalent) vardır.

*Köməkçi maddələr:* polisorbət 80, susuz etanol.

***Taksoter® infuziya məhlulunun hazırlanması üçün konsentrat, 160 mq/4 ml***

*Təsiredici maddə:* 1 flakonda 160 mq dosetaksel trihidrat (susuz dosetakselə ekvivalent) vardır.

*Köməkçi maddələr:* polisorbət 80, susuz etanol.

#### **Təsviri**

Rəngi açıq-sarıdan qəhvəyimtil-sarıyadək dəyişən şəffaf məhlul.

#### **Farmakoterapevtik qrupu**

Şişəleyhinə vasitə, alkaloid.

**ATC kodu:** L01CD02.

#### **Farmakoloji xüsusiyyətlər**

##### ***Farmakodinamikası***

Dosetaksel bitki mənşəli (taksoidlər qrupundan olan) şişəleyhinə preparatdır. Mikroborucuqlarda tubulinin toplanmasına səbəb olur, onların parçalanmasının qarşısını alır ki, bu da şiş hüceyrələrinin bölünmə prosesini pozur. Dosetaksel hüceyrələrdə uzun müddət saxlanılır və burada onun konsentrasiyası yüksək qiymətlərə çatır. Bundan əlavə, dosetaksel kimyəvi preparatlara polirezistentlik geni tərəfindən kodlaşdırılan P-qlikoprotein (P-gP) sintez edən hüceyrələrin hamısında olmasa da, bəzilərində aktivlik nümayiş etdirir. *In vivo* dosetaksel insanın şiş hüceyrələri ilə yoluxdurulmuş siçanlarda şişlərə qarşı geniş spektrli fəallıq nümayiş

etdirir. Süd vəzi xərcəngi, ağciyərlərin irihüceyrəli xərcəngi, yumurtalıq xərcəngi, prostat vəzinin hormonadavamlı xərcəngi, mədə xərcəngi və baş və boyun xərcənglərində dosetakselin effektivliyi sübut edilmişdir.

### ***Farmakokinetikası***

#### *Böyükklərdə farmakokinetikası*

Dosetakselin farmakokinetikası dozadan asılı olub, üçfazlı farmakokinetik modelə malikdir və burada  $\alpha$ ,  $\beta$  və  $\gamma$  fazalarında yarımxaricolma müddəti müvafiq olaraq 4 dəq, 36 dəq və 11.1 saat təşkil edir.

Dosetakselin 100 mq/m<sup>2</sup> dozasında bir saatlıq infuziyasından sonra plazmada preparatın maksimal konsentrasiyasının orta qiyməti (C<sub>max</sub>) 3ş7 mkq/ml, konsentrasiya-zaman əyrisinin altında qalan sahə isə (AUC) 4.6 mkq\*saat/ml təşkil etmişdir. Ümumi klirens və paylanma həcmnin orta göstəriciləri tarazlıq vəziyyətində 21 l/s/m<sup>2</sup> və 113 l olmuşdur. Ümumi klirens göstəricisi müxtəlif xəstələrdə təxminən 50% variasiya etmişdir. Dosetakselin 95%-dən artığı plazma zülalları ilə birləşir. P450 izofermentləri sisteminin köməyiylə tert-butil efir qrupu tərəfindən oksidləşmədən sonra dosetaksel 7 gün ərzində böyrəklər – sidik (xaric olan dozanın 6%-i) və mədə-bağırsağ traktı – yəni nəcis (xaric olan dozanın 75%-i) vasitəsilə xaric edilir. Dosetakselin 48 saat ərzində xaric olan dozasının 80%-ə qədəri nəcislə metabolitlər şəklində (bir əsas və üç nisbətən az əhəmiyyətli qeyri-aktiv metabolit) və çox cüzi hissəsi dəyişilməmiş formada xaric olur.

Dosetakselin farmakokinetikası xəstənin yaş və cinsindən asılı deyil.

Yüngül dərəcəli böyrək funksiyası pozğunluqları zamanı (alaninamintransferaza (ALT) və aspartatamintransferazanın (AST) onlar üçün nəzərdə tutulmuş normanın yuxarı həddindən (NYH) maksimum 1.5 vahid artıq və qələvi fosfatazanın aktivliyinin NYH-dan ən çoxu 2.5 dəfə artıq) dosetakselin ümumi klirensi orta hesabla 27% enir. Yüngül və ya orta dərəcəli maye ləngiməsi zamanı dosetakselin klirensi dəyişmir; mayenin orqanizmdə ləngiməsi zamanı dosetakselin klirensinin dəyişməsinə dair məlumatlar yoxdur.

Kombinə olunmuş istifadə zamanı dosetaksel doksorubisinin klirensi və doksorubisinolun (doksorubisinin metaboliti) plazma konsentrasiyasına təsir göstərmir.

Yanaşı istifadə zamanı dosetaksel, doksorubisin və siklofosfamidin farmakokinetik göstəriciləri dəyişməmişdir.

Kapesitabin dosetakselin farmakokinetikasına təsir etmir (C<sub>max</sub>, AUC), dosetaksel isə öz növbəsində kapesitabin və onun ən əhəmiyyətli metabolitinin (5'-DFUR) farmakokinetikasını dəyişdirmir.

Sisplatinlə kombinə olunmuş terapiya zamanı dosetakselin klirensi monoterapiya ilə müqayisədə dəyişmir. Dosetaksin infuziyasından sonra tez bir zamanda yeridilən sisplatinin farmakokinetikası ikincinin təklidə yeridilməsi zamanı müşahidə olunan farmakokinetikadan fərqlənir.

Deksametazonla standart premedikasiyadan sonra dosetakselin yeridilməsi zamanı, prednizonun dosetakselin farmakokinetikasına təsir etmədiyi müşahidə olunur.

Dosetaksel, sisplatin və flüorurasillə kombinə olunmuş terapiya onların farmakokinetik göstəricilərini dəyişmir.

#### *Uşaqlarda farmakokinetikası*

Uşaqlarda dosetaksellə monoterapiya və ya digər preparatlarla kombinə olunmuş terapiya zamanı müşahidə edilən farmakokinetika preparatın böyükklərdə təyininə analoji olmuşdur.

## **İstifadəsinə göstərişlər**

### ***Südə vəzisinin xərçəngi (SVX)***

*Operabel SVX (Taksoter® və doksorubisin və siklofosfamidin kombinasiyası, adyuvant kimyəvi terapiya):*

- Regionar limfa düyünlərinin zədələnməsilə müşayiət olunan operabel SVX;
- SVX-nin erkən mərhələlərində birincili kimyəvi terapiyanın aparılması üçün beynəlxalq seçim meyarlarına (residivin baş verməsi üzrə bir və ya daha artıq yüksək risk faktorunun olması: şişin həcmnin 2 sm-dən artıq olması, estrogen və progesteron reseptorlarının mənfi statusu, bədxassəli şişin yüksək histoloji/nuklear dərəcəsi (2-3-cü dərəcələr), yaşı 35-dən az olmaması) müvafiq olaraq kimyəvi terapiya göstəriş olan, regionar limfa düyünlərinin zədələnməsi müşahidə olunmayan operabel SVX-li xəstələr;

*Metastatik və ya yerli olaraq yayılmış SVX:*

- Yerli olaraq yayılmış və ya metastazlaşmış SVX (Taksoter və doksorubisinin kombinasiyası, 1-ci sıra terapiya);
- Şişdə HER2-nin hiperekspressiyası müşahidə olunan metastatik SVX (Taksoter və trastuzumabın kombinasiyası, 1-ci sıra terapiya);
- Yerli olaraq yayılmış və ya metastatik SVX zamanı antrasiklinlər və ya alkiləşdirici vasitələrlə (Taksoterin monoterapiyası), yaxud da antrasiklinlərlə (Taksoterlə kapesitabinin kombinasiyası) aparılmış kimyəvi terapiyanın effektiv olmaması;

### ***İrihüceyrəli ağciyər xərçəngi***

- Ağciyərlərin yerli olaraq yayılmış və ya metastatik irihüceyrəli xərçəngi zamanı kimyəvi terapiyanın qeyri-effektiv olması (Taksoterlə monoterapiya);
- Ağciyərlərin yerli olaraq yayılmış və ya metastatik, irihüceyrəli, inoperabel xərçəngi (Taksoter və sisplatinin kombinasiyası, 1-ci sıra terapiya).

### ***Yumurtalıq xərçəngi***

- 1-ci sıra terapiyanın effektiv olmadığı, yumurtalıqların metastatik xərçəngi (Taksoterlə monoterapiya, 2-ci sıra terapiya).

### ***Prostat vəzi xərçəngi***

- Prostat vəzinin metastatik, hormonadavamlı xərçəngi (androgendən asılı olmayan) (Taksoterlə prednizon və ya prednizolonun kombinasiyası).

### ***Mədə xərçəngi***

- Qida borusu-mədə keçəcəyinin xərçəngi də daxil olmaqla, mədənin metastatik xərçəngi (Taksoterlə sisplatin və flüorurasilin kombinasiyası, 1-ci sıra terapiya).

### ***Baş və boyun xərçəngi***

- Baş və boyun yerli olaraq yayılmış, yastıhüceyrəli xərçəngi (Taksoterlə sisplatin və flüorurasilin kombinasiyası, induksion terapiya).

## **Əks göstərişlər**

- Dosetaksel və ya polisorbət 80-ə qarşı nəzərəçarpan hiperhəssaslıq reaksiyası;
- Periferik qanda neytrofillərin başlanğıc miqdarının <1500/mkl olması;
- Qaraciyər funksiyalarının nəzərəçarpacaq dərəcədə pozulması;
- Hamiləlik və laktasiya dövrü;
- 18 yaşadək uşaqlar;

Taksoter preparatının digər preparatlarla kombinasiyası zamanı onların istifadəsinə olan əks-göstərişlər də nəzərə alınmalıdır.

### **Ehtiyatlılıq tələb edən hallar**

Sitoxrom P450-3A sistemi izofermentlərini induksiya və ya inhibisiya edən və ya bu fermentlər vasitəsilə metabolizə olunan preparatların, məsələn, siklosporin, terfenadin, imidazollar qrupundan olan göbələk əleyhinə preparatlar (ketokonazol, itrakonazol), eritromisin və troleandomisinin, eləcə də proteaza inhibitorlarının (ritonavir) yanaşı istifadəsi zamanı “Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir” bölməsinə nəzər salın.

### **Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri**

İn vitro tədqiqatlar göstərmişdir ki, P450-3A sisteminin izofermentlərini induksiya və inhibisiya edən, yaxud da onlar vasitəsilə metabolizmə uğrayan dərman vasitələri (rəqabətli inhibisiya), məsələn, tsiklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromisin və troleandomisin ilə yanaşı təyin edildikdə preparatın biotransformasiyasında dəyişikliklər yarana bilər. Bununla əlaqədar qarşılıqlı təsiri nəzərə almaq üçün analogi preparatların təyini zamanı ehtiyatlılıq tələb olunur.

Dosetakselin CYP3A4 inhibitorları, məsələn imidazollar qrupundan olan göbələkəleyhinə vasitələr və proteaza inhibitorları (ritonavir) ilə yanaşı təyini zamanı ehtiyatlılıq tələb olunur.

Eyni zamanda dosetaksel və ketokonazol qəbul edən xəstələrdə aparılmış tədqiqatlar göstərmişdir ki, bu zaman dosetakselin klirensi 50% azalmışdır ki, bu da yəqin ki, dosetakselin əsas metabolizm yolunun CYP3A4 izofermenti ilə baş verməsilə əlaqədardır. Bu halda hətta dosetakselin daha aşağı dozalarının təyini zamanı da preparata qarşı dözümlülüyün pisləşməsi baş verə bilər.

Prednizolonun mövcudluğu şəraitində dosetakselin farmakokinetikası prostat vəzi xərçəngi xəstələrində (metastatik) öyrənilmişdir. Dosetakselin CYP3A4 izofermentinin vasitəsilə metabolizə olunmasına və prednizolonun CYP3A4 fermentinin induktoru olmasına baxmayaraq, prednizolonun dosetakselin farmakokinetikasına əhəmiyyətli təsiri müşahidə edilməmişdir.

Dosetaksel plazma zülalları ilə yüksək səviyyədə birləşir (>95%). Plazma zülalları ilə möhkəm birləşmələr əmələ gətirən in vitro dərman preparatları, məsələn, eritromisin, difenhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, salisilatlar, sulfametoksazol və natrium valproat dosetakselin plazma zülalları ilə birləşməsini pozmur.

Deksametazon da dosetakselin qanın plazma zülalları ilə birləşməsinə təsir göstərmir. Dosetaksel, doksorubisin və siklofosfamidin yanaşı təyini zamanı onların farmakokinetikası dəyişməmişdir.

Dosetaksel və karboplatinin qarşılıqlı təsirinə aid məlumatlar vardır. Karboplatin və dosetakselin kombinasiyasının təyini zamanı birincinin klirensi monoterapiya ilə müqayisədə 50% artır.

### **Xüsusi göstərişlər**

#### *Neytropeniya*

Taksoter preparatı ilə terapiya qəbul edən xəstələrdə qanın klinik analizinə diqqətlə nəzarət edilməlidir. Terapiya kursu ərzində nəzərəçarpan neytropeniyanın inkişaf etməsi zamanı (<500/mkl, 7 gün ərzində) növbəti tsikllərdə preparatın dozasının azaldılması və adekvat simptomatik tədbirlər görülməlidir. Taksoter preparatı ilə müalicə neytrofillərin sayı 1500/mkl-ə çatdıqdan sonra mümkündür.

Taksoter ilə sisplatin və flüorurasilin kombinasiyasını qəbul edən xəstələrə Q-KSF təyin edilməsi zamanı febril neytropeniya və/və ya neytropenik infeksiyalar daha az inkişaf edir. Buna görə də qeyd edilən kombinasiyanın təyini zamanı fəsadlaşmış neytropeniyanın (febril neytropeniya, uzunmüddətli neytropeniya, neytropenik infeksiyalar) inkişafının qarşısını almaq üçün Q-KSF-in təyini zəruridir. Bu kimyəvi terapiya sxeminin təyin edildiyi xəstələrdə klinik və laborator

göstəricilərə diqqətlə nəzarət etmək vacibdir. Əgər xəstələr taksoter, doksorubisin və tsiklofosfamidin (TAC sxemi) təyini zamanı Q-KSF-lə (birinci tsikldən) birincili profilaktika qəbul edirlərsə, febril neytropeniya və/və ya neytropenik infeksiyalar daha az inkişaf edir. Ona görə də süd vəzisi xərçənginin TAC sxemi ilə adyuvant kimyəvi terapiyası zamanı fəsadlaşmış neytropeniya riskinin azaldılması (febril neytropeniya, uzunmüddətli neytropeniya, neytropenik infeksiyalar) məqsədlə birinci tsikldən etibarən Q-KSF-in profilaktik yeridilməsi tövsiyə olunur. Xəstənin vəziyyətinə, xüsusilə birinci və ikinci infuziya zamanı diqqətlə nəzarət edilməlidir.

#### *Hiperhəssaslıq reaksiyası*

Hiperhəssaslıq reaksiyasının aşkar edilməsi məqsədlə xəstələr birinci və ikinci infuziya zamanı diqqətlə müşahidə edilməlidir. Hiperhəssaslıq reaksiyasının inkişafı Taksoter preparatının yeridilməsinin ilk dəqiqələrindən etibarən mümkündür, ona görə də, preparatın yeridilməsi zamanı arterial hipotoniya və bronxospazmın müalicəsi üçün tələb olunan dərman vasitələri əl altında olmalıdır. Yüngül hiperhəssaslıq reaksiyaları (üzün qızarması və ya lokalizə olunmuş dəri reaksiyaları) preparatın yeridilməsinin dayandırılmasını tələb etmir. Premedikasiyaya baxmayaraq, xəstələrdə arterial təzyiqin əhəmiyyətli dərəcədə azalması, bronxospazm və ya generalizə olunmuş səpgi/eritema və çox nadir hallarda fatal anafilaktik reaksiyalar kimi ağır hiperhəssaslıq reaksiyaları müşahidə olunmuşdur. Hiperhəssaslıq reaksiyalarının inkişafı Taksoter preparatının yeridilməsinin dərhal dayandırılması və müvafiq terapiyanın aparılmasını tələb edir. Taksoterin təyini zamanı ağır hiperhəssaslıq reaksiyası keçirmiş xəstələrə preparatın təkrar yeridilməsi qadağandır.

#### *Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr*

Dosetakselin 100 mq/m<sup>2</sup> dozası ilə monoterapiya qəbul edən və zərərli transaminazalarının fəallığı NYH ilə müqayisədə 1.5 dəfə və qələvi fosfatazanın miqdarı NYH ilə müqayisədə 2.5 dəfə artıq olan xəstələrdə sepsis, mədə-bağırsaq qanaxmaları, febril neytropeniya, trombositopeniya, dərinin ağır toksiki zədələnmələri (letal nəticələnə bilən), eləcə də stomatit və asteniya kimi ağır dərəcəli əlavə təsirlərin başvermə riski həddən artıq yüksəkdir. Bununla əlaqədar, qaraciyərin funksional göstəriciləri yüksək olan xəstələrdə Taksoter preparatının tövsiyə edilən dozası 75mq/m<sup>2</sup> təşkil edir. Müalicədən və hər bir müalicə tsiklindən əvvəl qaraciyərin funksional sınaqları aparılmalıdır. Bilirubinin miqdarı və/və ya ALT və AST-nin fəallığı artmış olan (>3,5 NYH) və bu halın qələvi fosfatazanın fəallığının artması ilə müşayiət olunan (>6 NYH) xəstələrdə Taksoterin təyini tövsiyə edilmir. Hazırda qaraciyər pozğunluqları olan xəstələrdə Taksoterin digər preparatlarla kombinə olunmuş şəkildə istifadəsinə dair məlumatlar mövcud deyil.

#### *Orqanizmdə mayenin ləngiməsi*

Nəzərəcarpacaq maye ləngiməsi olan xəstələrin vəziyyətinə nəzarət edilməlidir: bu zaman plevra və perikard boşluqlarına maye yığılması, assit müşahidə edilə bilər. Ödemlər meydana çıxdıqda duz və su qəbulu məhdudlaşdırılmalı, diuretiklər təyin edilməlidir.

#### *Leykemiya*

Operabel SVX xəstələrində Taksoter preparatının doksorubisin və tsiklofosfamidlə kombinə olunmuş şəkildə istifadəsi zamanı gecikmiş mielodisplaziya və/və ya mieloid leykemiyanın inkişaf riski xəstənin hematoloji göstəricilərinə nəzarət edilməsini tələb edir.

### *Ürək çatışmazlığı*

HER2-nin hiperekspressiyası ilə müşayiət olunan metastatik SVX ilə əlaqədar Taksoter ilə trastuzumabın kombinasiyası təyin edilən xəstələrdə, xüsusilə antrasiklinlərlə aparılmış kimyəvi terapiyadan sonra (doksorubisin və ya erurubisin) ürək çatışmazlığı inkişaf edə bilər, bu zaman qeyd edilən hal orta və ya ağır dərəcəli ola və ölümlə nəticələnə bilər. Xəstəyə Taksoter və trastuzumabın kombinasiyası göstəriş olduğu zaman xəstə ilkin kardioloji müayinədən keçməlidir. Ürək funksiyasına hər üç ayda bir dəfə nəzarət edilməlidir ki, bu da ürək çatışmazlığı inkişaf edə biləcək xəstələri aşkarlamağa imkan verir. Daha təfəssilatlı məlumatlar üçün trastuzumabın təyininə dair təlimatlara baxın.

### *Ahıl yaşlı xəstələr*

60 yaşdan cavan xəstələrlə müqayisədə, Taksoter və kapesitabın qəbul edən 60 və daha artıq yaşlı xəstələrdə müalicə ilə əlaqədar yaranan 3 və 4-cü dərəcəli təsirlərin tezliyinin artması və bu əlavə təsirlər ucbatından terapiyanın dayandırılması hallarına rast gəlinmişdir.

70 yaşdan yuxarı xəstələrdə dosetakselin doksorubisin və tsiklofosfamidlə birlikdə istifadəsinə dair məhdud məlumatlar mövcuddur.

65 yaşdan yuxarı, süd vəzi xərçəngi ilə əlaqədar Taksoter preparatı ilə hər 3 həftədə bir dəfə müalicə qəbul edən xəstələrdə dırnaqlarda dəyişikliklərin rastgəlmə tezliyi 65 yaşdan aşağı xəstələrlə müqayisədə  $\geq 10\%$  daha çox, 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə isə qızdırmalar, ishal, anoreksiya və periferik ödemlər daha çox olmuşdur.

Dosetakselin sisplatin və flüorurasillə kombinasiyası zamanı letargiya (yuxululuq, tormozlanma), stomatit və neytropenik infeksiyalar kimi əlavə təsirlər (bütün ağırlıq dərəcələrindən olan) 65 yaşdan aşağı xəstələrlə müqayisədə 65 yaşdan yuxarı xəstələrdə  $\geq 10\%$  daha artıq rast gəlinmişdir. Ona görə də, bu yaş qrupunda qeyd edilən kombinasiyanın təyini zamanı diqqətli müşahidə tələb olunur.

### *Kontrasepsiya zərurəti*

Reproduktiv yaşda olan kişi və qadınlarda Taksoter preparatı ilə müalicə müddətində etibarlı kontrasepsiya üsullarından istifadə edilməlidir. Belə ki, klinikayaqədərki tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, dosetaksel genotiksiki təsirə malikdir və kişi fertilitetini (mayalama qabiliyyətini) poza bilər. Dosetaksellə müalicə olunan kişi xəstələrə müalicə ərzində və müalicədən ən azı 6 ay sonra mayalamadan çəkinmək, eləcə də, müalicədən əvvəl spermanın konservasiyasını aparmaq tövsiyə olunur.

Qadınlarda müalicə ərzində hamiləlik baş verərsə, bu barədə dərhal müalicə həkiminə məlumat vermək lazımdır.

### *Neyrotoksiklik*

Ağır sensor neyropatiyanın inkişafı Taksoter preparatının təyininə xitam verilməsini tələb edir.

### *Etanol*

Preparatın tərkibində 50 həcm faizi (20 mq/1 ml-lik flakonda 0.385 q (0.5 ml) susuz etanol, 80 mq/4 ml-likdə 1.58 q (2 ml) və 160 mq/8 ml-lik flakonda isə 3.16 q-dək (4 ml)) etanol vardır. Alkoqolizm xəstələri və risk qrupundan olan xəstələrdə (qaraciyər xəstəlikləri və epilepsiyası olan xəstələr) bu hal nəzərə alınmalıdır.

### *Taksoter preparatı ilə davranış qaydaları və ehtiyat tədbirləri*

Taksoter preparatı şişəleyhinə dərman vasitəsidir. Digər potensial toksiki preparatlarda olduğu kimi, onun da istifadəsi və məhlulunun hazırlanması zamanı ehtiyatlılıq tələb olunur. Əlcəklərdən istifadə olunması tövsiyə edilir. Əgər Taksoter preparatının məhlulu və ya preparatın infuziya məhlulu dəriyə düşərsə, dərhal su və sabunla yaxşıca yuyulmalıdır. Konsentrat və ya infuziya məhlulunun selikli qişalara düşməsi zamanı dərhal su ilə yuyulmalıdır.

### **Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

Xüsusi tədqiqatlar aparılmamışdır. Lakin, sinir sistemi, görmə orqanı, mədə-bağırsaq traktı və digər əlavə təsirlərin meydana çıxması, eləcə də, preparatın tərkibində etanolun olması psixomotor reaksiyaların sürətini və diqqəti azalda bilər. bununla əlaqədar olaraq, Taksoter preparatı ilə müalicə ərzində avtomobil idarə etmək və digər potensial təhlükəli işlərlə məşğul olmaq tövsiyə edilmir.

### **İstifadə qaydası və dozası**

Taksoter preparatı ilə müalicə yalnız ixtisaslaşmış stasionarda və şişəleyhinə kimyəvi terapiya sahəsində təcrübəyə malik həkimin nəzarəti altında aparıla bilər.

Taksoter qəbul edən xəstələrdə (prostat vəzi xərcəngi olan xəstələr istisna olmaqla, premedikasiyaya dair tövsiyələr aşağıda verilir) yüksək həssaslıq reaksiyalarının, eləcə də, xəstənin orqanizmində maye ləngiməsinin qarşısının alınması üçün əks göstərişlər olmadığı təqdirdə qlükokortikosteroidlər, məsələn deksametazonla premedikasiya aparılır (16 mq/gün dozasında (8 mq-dan gündə iki dəfə) 3 gün ərzində, Taksoterlə terapiyaya başlamazdan 1 gün əvvəl başlanılır).

Yanaşı olaraq prednizon və ya prednizolon qəbul edən prostat vəzi xərcəngi xəstələrində Taksoterlə terapiyaya başlamazdan 12, 3 və 1 saat əvvəl 8 mq dozasında deksametazonla premedikasiya aparılır.

Hematoloji ağırlaşmalar riskinin azaldılması üçün profilaktik olaraq qranulositar koloniyastimuləedici faktor (Q-KSF) yeridilməsi tövsiyə olunur. Taksoter venadaxili damcı üsulu ilə 1 saat ərzində 3 həftədə bir dəfə yeridilir.

### ***Süd vəzi xərcəngi (SVX)***

Regional limfa düyünlərinin zədələnməsilə müşayiət olunan və olunmayan operabel SVX zamanı adyuvant terapiyada Taksoterin tövsiyə olunan dozası doksorubisin (50 mq/m<sup>2</sup>) və siklofosamid (500 mq/m<sup>2</sup>) yeridildikdən 1 saat sonra 75 mq/m<sup>2</sup> təşkil etməklə 3 həftədə 1 dəfə təyin olunur (TAC sxemi). Cəmi 6 tsikl təyin edilir ("Dozanın korreksiyası" bölməsinə də nəzər salın).

Yerli olaraq yayılmış və ya metastatik SVX zamanı birinci sıra terapiya olaraq dosetaksel 75 mq/m<sup>2</sup> dozasında doksorubisinlə (50 mq/m<sup>2</sup>) kombinə olunmuş şəkildə təyin edilir; 2-ci sıra terapiya zamanı isə dosetakselin tövsiyə olunan dozası monoterapiyada 100 mq/m<sup>2</sup> təşkil edir. Taksoter + trastuzumab kombinasiyası üçün Taksoterin tövsiyə olunan dozası 3 həftədə bir dəfə olmaqla 100 mq/m<sup>2</sup> təşkil edir, trastuzumab isə hər həftə təyin olunur.

Dosetakselin başlanğıc infuziyası trastuzumabın ilk təyindən bir gün sonra aparılır. Dosetakselin növbəti dozaları isə bilavasitə trastuzumab infuziyası başa çatdırılan zaman yeridilir (trastuzumabın əvvəlki dozalarına qarşı dözümlülük yaxşı olduqda). Trastuzumabın

yeridilmə qaydası və dozaları barədə məlumat almaq üçün preparatın tibbi istifadəsinə dair təlimatlara baxın.

Kapesitabinlə kombinasiya zamanı dosetakselin tövsiyə olunan dozası hər 3 həftədən bir 75 mq/m<sup>2</sup>, kapesitabinin dozası isə gündə iki dəfə 1250 mq/m<sup>2</sup> (yeməkdən sonra 30 dəq ərzində) təşkil edir. Kapesitabinin dozasının bədən səthinin sahəsinə uyğun şəkildə hesablanması üçün kapesitabinin istifadəsinə dair təlimatlara nəzər salın.

### ***Ağciyərlərin irihüceyrəli xərçəngi***

Əvvəllər kimyəvi terapiya qəbul etmiş xəstələrdə aşağıdakı müalicə sxemi tövsiyə olunur: dosetaksel 75 mq/m<sup>2</sup>, ondan sonra sisplatin 75 mq/m<sup>2</sup> 30-60 dəq ərzində.

Platin preparatları ilə aparılan kimyəvi terapiya effektiv olarsa, bu zaman dosetakselin 75 mq/m<sup>2</sup> dozasının monoterapiya şəklində yeridilməsi tövsiyə olunur.

### ***Yumurtalıqların metastatik xərçəngi***

Yumurtalıq xərçənginin 2-ci sıra terapiyası üçün dosetakselin monoterapiya dozasının 3 həftədən bir olmaqla, 100 mq/m<sup>2</sup> təşkil etməsi tövsiyə olunur.

### ***Prostat vəzi xərçəngi***

Prostat vəzi xərçəngindən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsi üçün Taksoter preparatının tövsiyə olunan dozası 3 həftədən bir 75 mq/m<sup>2</sup> təşkil edir. Prednizon və ya prednizolon uzunmüddətli olmaqla, gündə iki dəfə 5 mq dozasında təyin edilir.

### ***Mədə xərçəngi***

Mədə xərçənginin müalicəsi üçün Taksoter preparatının tövsiyə edilən dozası 75 mq/m<sup>2</sup> təşkil etməklə 1 saat ərzində yeridilir, bunun ardınca 1-3 saat ərzində 75 mq/m<sup>2</sup> dozasında sisplatin infuziyası həyata keçirilir (hər iki preparat hər bir kimyəvi terapiya tsiklindən sonra yalnız birinci gün təyin edilir). Sisplatinin yeridilməsi başa çatdıqdan sonra 24 saatlıq flüorurasil infuziyası (750 mq/m<sup>2</sup>) 5 sutka ərzində təyin olunur. Müalicə hər 3 həftədən bir təkrarlanır. Xəstələr sisplatinin yeridilməsi üçün qusma əleyhimə preparatlarla premedikasiya və müvafiq hidratasiya qəbul etməlidirlər. Hematoloji ağırlaşmaların azaldılması üçün (bax: dozanın korreksiyası) profilaktik məqsədlə Q-KSF yeridilməsi tövsiyə olunur.

### ***Baş və boyun xərçəngi***

Xəstələr qusma əleyhinə preparatlarla premedikasiya edilməli, müvafiq hidratasiya aparılmalıdır (sisplatinin yeridilməsindən əvvəl və sonra). Neytopenik infeksiyaların inkişafının qarşısını almaq üçün profilaktika aparılmalıdır. Tərkibində Taksoter olan müalicə sxemi ilə müalicə olunan bütün xəstələr profilaktik olaraq antibiotik qəbul etmişlər.

#### ***İnduksion kimyəvi terapiya və daha sonra şüa terapiyası***

Baş və boynun yerli olaraq yayılmış qeyri-operabel yastihüceyrəli xərçəngində Taksoter preparatının tövsiyə olunan dozası bir saatlıq infuziya şəklində olmaqla 75 mq/m<sup>2</sup> təşkil edir, ardınca 75 mq/m<sup>2</sup> dozasında 1 saatlıq infuziya şəklində sisplatin yeridilir (hər iki preparat kimyəvi terapiyanın hər tsiklinin yalnız birinci günü yeridilir). Bundan sonra fasiləsiz flüorurasil infuziyası aparılır (750 mq/m<sup>2</sup>/sutka 5 sutka ərzində). Bu sxem hər üç həftədən bir təkrarlanır və ümumilikdə 4 tsikl təşkil edir. Kimyəvi terapiyadan sonra xəstələr şüa terapiyası qəbul etməlidirlər.

#### ***İnduksion kimyəvi terapiya və daha sonra kimyəvi-şüa terapiyası***



Baş və boynun yerli olaraq yayılmış yastı hüceyrəli xərçənginin induksion terapiyası üçün (texniki olaraq qeyri-rezektabel, cərrahi müalicə ehtimalı az olan və ya orqanın saxlanması qərar verildiyi zaman) Taksoter preparatının tövsiyə olunan dozası bir saatlıq infuziya şəklində olmaqla 75 mq/m<sup>2</sup> təşkil edir, bunun ardınca 100 mq/m<sup>2</sup> dozasında 0.5-30 saatlıq infuziya şəklində sisplatin yeridilir (hər iki preparat kimyəvi terapiya tsiklinin yalnız birinci günü təyin olunur). Daha sonra 1-4-cü günlərdə 1000 mq/m<sup>2</sup>/sut dozasında fasiləsiz flüorurasil infuziyası aparılır. Bu müalicə sxemi 3 həftədən bir təkrarlanır, ümumilikdə 3 tsikldən ibarət olur. Kimyəvi terapiyadan sonra xəstələr kimyəvi-şüa terapiyası qəbul etməlidirlər. Sisplatin və flüorurasilin dozasının korreksiyasına dair məlumat almaq üçün bu preparatların qəbuluna dair təlimatlara nəzər salın.

### ***Dozanın korreksiyası***

#### ***Ümumi prinsiplər***

Taksoterin yeridilməsi zamanı periferik qanda neytrofillərin miqdarı  $\geq 1500$ /mkl təşkil etməlidir. Febril neytropeniya inkişaf etdiyi zaman, neytrofillərin miqdarı bir həftədən artıq müddətdə  $< 500$ /mkl olduqda, nəzərəçarpan və ya kumulyativ (təkrari yerilmələr zamanı güclənən) dəri reaksiyaları və ya dosetaksellə terapiya fonunda nəzərəçarpan periferik neyropatiya inkişaf etdiyi hallarda təkrari yeridilmələr zamanı preparatın dozası 100 mq/m<sup>2</sup>-dan 75 mq/m<sup>2</sup>-a və ya 75 mq/m<sup>2</sup>-dan 60 mq/m<sup>2</sup>-a endirilməlidir. Əgər dosetakselin dozası 60 mq/m<sup>2</sup> olduqda belə bənzər reaksiyalar saxlanılırsa, preparatla müalicə dayandırılmalıdır.

#### ***Süd vəzisinin xərçəngi zamanı adyuvant terapiya***

Taksoterlə doksorubisin və siklofosfamidin kombinasiyası ilə (TAC sxemi) adyuvant terapiya aparılan süd vəzi xərçəngi xəstələrində birincili profilaktika məqsədilə Q-KSF-nin yeridilməsi tövsiyə olunur. Febril neytropeniya və ya neytropenik infeksiya keçirmiş xəstələrdə bütün növbəti tsikllərdə dosetakselin dozasının 60 mq/m<sup>2</sup>-dək azaldılması tövsiyə olunur.

#### ***Taksoter® və sisplatinin kombinasiyası***

Başlanğıc olaraq 75 mq/m<sup>2</sup> dozasında dosetaksel ilə sisplatinin kombinasiyasını qəbul etmiş və əvvəlki tsikldə trombositlərin miqdarı 25000/mkl-dək azalmış xəstələrdə və ya febril neytropeniya inkişaf etmiş, yaxud da ağır dərəcəli qeyri-hematoloji toksikiliyi olan xəstələrdə dosetakselin dozası növbəti tsikllərdə 65 mq/m<sup>2</sup>-dək azaldılmalıdır.

Sisplatinin dozasının korreksiyası üçün sisplatinin istifadəsinə dair təlimatlara nəzər salın.

#### ***Taksoter® və kapesitabinin kombinasiyası***

- Kapesitabinin Taksoterlə kombinasiyası zamanı birincinin dozasının korreksiyasına dair məlumatlar üçün kapesitabinin tibbi istifadəsinə dair təlimatlara nəzər salın.
- II ağırlıq dərəcəli toksikiliyin ilk dəfə inkişaf etməsi və Taksoter/kapesitabin kombinasiyasının növbəti təyininədək davam etməsi zamanı növbəti müalicə tsikli toksikilik 0-1 dərəcələrinə düşənədək təxirə salına bilər, bu zaman növbəti tsikl zamanı ilkin dozanın 100%-i yeridilir.
- 2-ci dərəcəli toksikiliyin təkrar inkişaf etdiyi və ya tsiklin istənilən vaxtında ilk dəfə 3-cü dərəcəli toksikilik inkişaf etmiş xəstələrdə müalicə toksikilik 0-1 dərəcələrinə düşənədək təxirə salınır, sonra Taksoterlə müalicə 55 mq/m<sup>2</sup> dozasında yenidən başlanır.
- İstənilən təkrari toksikilik və ya istənilən 4-cü dərəcəli toksikilik zamanı Taksoter preparatı ilə müalicəyə xitam verilməlidir.

### *Taksoter və trastuzumabın kombinasiyası*

Trastuzumabın dozasının korreksiyası üçün trastuzumabın tibbi istifadəsinə dair təlimatlar nəzər salın.

### *Taksoter ilə sisplatin və flüorurasilin kombinasiyası*

Sisplatin və flüorurasillə kombinə olunmuş şəkildə Taksoter qəbul edən xəstələr mövcud ümumi qəbul edilmiş tövsiyələrə əsasən qusmaəleyhinə preparatlar qəbul etməli və onlarda adekvat hidratasiya aparılmalıdır. Neytropeniya riskinin azaldılması üçün Q-KSF təyin edilməlidir.

Əgər Q-KSF-in təyininə baxmayaraq febril neytropeniya, uzunmüddətli neytropeniya və ya neytropenik infeksiya inkişaf edərsə, Taksoter preparatının dozası 75 mq/m<sup>2</sup>-dan 60 mq/m<sup>2</sup>-dək azaldılmalıdır. Növbəti fəsadlaşmış neytropeniya epizodlarının inkişafı zamanı Taksoter preparatının dozasının 60 mq/m<sup>2</sup>-dan 45 mq/m<sup>2</sup>-dək azaldılması tövsiyə olunur. Dosetakselin istifadəsilə növbəti müalicə tsiklləri neytrofillərin miqdarı >1500/mkl və trombositlərin miqdarı >100000/mkl olduqda mümkündür. Qeyd edilən toksiki təzahürlər davamlı şəkildə saxlanıldığı təqdirdə müalicə dayandırılmalıdır.

Taksoter ilə sisplatin və flüorurasil (FU) kombinasiyası təyin edilən xəstələrdə toksiklik inkişaf etdiyi zaman dozalar üçün tövsiyə edilən korreksiya

Toksiklik	Dozaya edilən korreksiya
3-cü ağırlıq dərəcəli ishal	İlk epizod: FU-nun dozasını 20% azaldın; Təkrari epizod: Taksoterin dozasını 20% azaldın.
4-cü ağırlıq dərəcəli ishal	İlk epizod: Taksoter və FU-nun dozasını 20% azaldın; Təkrari epizod: müalicəni dayandırın
3-cü ağırlıq dərəcəli stomatit/mukozit	İlk epizod: FU-nun dozasını 20% azaldın; Təkrari epizod: bütün növbəti tsikllərdə yalnız FU-nun təyininə dayandırın. Üçüncü epizod: Taksoter preparatının dozasını 20% azaldın.
4-cü ağırlıq dərəcəli stomatit/mukozit	İlk epizod: bütün növbəti tsikllərdə yalnız FU-nun qəbulunu dayandırın; Təkrari epizod: Taksoterin dozasını 20% azaldın.

Sisplatin və flüorurasilin dozalarına korreksiya aparılmasına dair məlumatlar üçün bu preparatların istifadəsinə dair təlimatlara nəzər salın.

Baş və ya boynun irihüceyrəli xərçəngi zamanı neytropeniya inkişaf etdikdə (uzunmüddətli neytropeniya, febril neytropeniya və ya neytropenik infeksiyalar da daxil olmaqla) bütün növbəti tsikllərdə profilaktik məqsədlə Q-KSF-nin təyini tövsiyə edilir (məs., 1-15-ci günlər).

### ***Xüsusi xəstə qrupları***

#### *Uşaqlar*

Taksoter preparatının uşaqlarda təhlükəsizlik və ya effektivliyi kifayət qədər öyrənilməmişdir. Uşaqlarda Taksoterin təyininə dair məlumatlar məhduddur. Uşaqlar və yeniyetmələrdə (1 ayılıqdan 18 yaşadək) burun-udlaq xərçəngi zamanı Taksoter preparatının effektivlik və təhlükəsizliyi hələlik müəyyən edilməmişdir. Uşaqlarda aşağıdakı göstərişlər üzrə Taksoter təyin

edilməmişdir: süd vəzi xərçəngi, mədə, baş və boyun xərçəngləri (burun-udlağın az differensiasiya etmiş xərçəngi istisna olmaqla (I və II tiplər)).

#### *Ahıl yaşlı xəstələr*

Populyasion farmakokinetik analiz nəticələrinə istinad edərək, ahıl yaşlı xəstələrdə Taksoter preparatının qəbuluna dair xüsusi göstərişlər yoxdur. 60 və daha artıq yaşdan olan xəstələrdə Taksoter və kapesitabinin kombinasiyası zamanı kapesitabinin dozasının 25% azaldılması tövsiyə olunur (bax: kapesitabinin təyininə dair təlimatlar).

#### *Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr*

ALT və/və ya AST aktivliyi  $>1.5$  NYH və ya qələvi fosfatazanın fəallığı  $>2.5$  NYH olan xəstələrdə Taksoter preparatının 100 mq/m<sup>2</sup> dozasında monoterapiya şəklində təyininə dair əldə olan farmakokinetik məlumatlara istinadən, preparatın tövsiyə edilən dozası 75 mq/m<sup>2</sup>-dir. Qanda bilirubinin səviyyəsi ( $>1$

NYH) və/və ya ALT və AST-nin fəallığı ( $>3,5$  NYH) artmış olan və bu halın qələvi fosfatazanın fəallığının artması ( $>6$  NYH) ilə müşayiət olunan xəstələrdə dozanın endirilməsi tövsiyə oluna bilməz və dosetaksel xüsusi göstərişlər olmadan istifadə edilməməlidir.

Dosetakselin sisplatin və flüorurasil ilə kombinasiyası ALT və/və ya AST-nin miqdarının artması ilə ( $>1,5$  NYH) qələvi fosfatazanın fəallığının ( $>2,5$  NYH) və qanda bilirubinin səviyyəsinin artmasının ( $>1$  NYH) müştərək şəkildə rast gəlinməsi zamanı təyin edilməmişdir; belə xəstələrdə dozanın azaldılması tövsiyə oluna bilməz və xüsusi göstərişlər olmadan dosetaksel preparatı təyin edilməməlidir.

Hazırda qaraciyər funksiyalarının pozğunluqları təsadüf edən xəstələrdə Taksoter və digər preparatların kombinasiyasının təyininə dair məlumatlar mövcud deyil.

#### *Böyrək funksiyalarının pozğunluqları rast gələn xəstələr*

Ağır dərəcəli böyrək pozğunluqları olan xəstələrdə taksoter preparatının qəbuluna dair məlumat yoxdur.

#### ***İnfuziya üçün məhlulun hazırlanması***

Taksoter preparatının infuziya hazırlamaq üçün nəzərdə tutulmuş, bir flakondan ibarət konsentrat məhlulu (20 mq/1 ml, 80 mq/4 ml, 160 mq/8 ml) preparatın 2 flakonda buraxılan formaları (konsentrat və həlledici) ilə birlikdə İSTİFADƏ EDİLƏ BİLMƏZ.

Taksoter preparatının infuziya hazırlamaq üçün nəzərdə tutulmuş, bir flakondan ibarət konsentrat məhlulunun (20 mq/1 ml, 80 mq/4 ml, 160 mq/8 ml) qabaqcadan həlledici ilə durulaşdırılmasına ehtiyac yoxdur və bu vəziyyətdə infuziya məhluluna əlavə edilməyə hazırdır.

Hər bir flakon birdəfəlik istifadə üçün nəzərdə tutulmuşdur və dərhal istifadə edilməlidir.

Əgər flakonlar soyuducuda saxlanılırsa, Taksoter preparatın infuziya məhlulunun hazırlanması üçün konsentrat məhlulunun tələb olunan qablaşdırma sayı infuziya məhlulunda istifadə edilməzdən 5 dəq əvvəl otaq temperaturuna (25°C-dək) qoyulmalıdır.

İnfuziya məhlulunun hazırlanması üçün Taksoter preparatının konsentratının tələb olunan həcmi zəruri dozaya müvafiq olaraq aseptik şəraitdə bir ədəd bölgülənmiş şprisin və ona birləşdirilmiş 21G kalibrli iynənin köməyiylə flakondan götürülür və içərisində 250 ml 5%-li dekstroza və ya 0.9%-li NaCl məhlulu olan kisə və ya flakonun içərisinə qatılır (qarışdırma bütün dozanın birdəfəlik yeridilməsi şəklində olur). Əgər dosetakselin tələb olunan dozası 190 mq-dan artıq

olarsa, dosetakselin konsentrasiyasının 0.74 mq/ml-dən artıq olmaması üçün daha iri həcmli infuziya məhlulundan istifadə olunmalıdır.

İnfuziya kisəsi və ya flakonunun möhtəviyyatı asta-asta o tərəf-bu tərəfə çevrilməklə qarışdırılmalıdır. Alınmış məhlulun infuziyası hazırlandıqdan sonra otaq temperaturunda və adi işıqlanma şəraitində 6 saatdan gec olmayaraq (1 saatlıq infuziya da daxil olmaqla) yeridilməlidir. İnfuziya məhlulunun aseptik şəraitdə hazırlandıqdan sonra 2-8°C temperaturda və qeyri-PVX tərkibli konteynerdə saxlanması zamanı onun 48 saat ərzində tərkibini sabit saxladığı nümayiş etdirilmişdir.

Taksoterin infuziya hazırlanması üçün 20 mq/1 ml, 80 mq/4 ml və 160 mq/8 ml həcmli konsentratları və infuziya məhlulu, parenteral yeridilmə üçün nəzərdə tutulmuş istənilən preparatlarda olduğu kimi, yeridilməzdən əvvəl vizual olaraq yoxlanmalıdır: içərisində çöküntü olarsa, onları yeritmək olmaz və preparatlar zərərsizləşdirilməlidir.

Preparat və onun durulaşdırılması və yeridilməsi üçün istifadə edilmiş materialların qalıqları standart təlimatlar əsasında utilizasiya edilməlidir.

### **Əlavə təsirləri**

Arzu edilməz əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyini göstərmək üçün Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təsnifatından istifadə edilir: çox tez-tez rast gələn  $\geq 10\%$ ; tez-tez rast gələn  $\geq 1$  və  $< 10\%$ ; az rast gələn  $\geq 0,1$  və  $< 1\%$ ; nadir  $\geq 0,01$  və  $< 0,1\%$ ; çox nadir  $< 0,01\%$ , naməlum tezlikli (mövcud məlumatlara əsasən arzu edilməz əlavə təsirin tezliyini müəyyən etmək mümkün deyil).

### ***Taksoter preparatı ilə monoterapiya (75 mq/m<sup>2</sup> və 100 mq/m<sup>2</sup>)***

#### *Qan və limfa sistemi pozğunluqları*

##### *Çox tez-tez rast gələnlər*

Q-KSF qəbul etməyən xəstələrin 96.6%-də rast gələn geridönən və qeyri-kumulyativ (təkrari yeridilmələr zamanı güclənməyən) neytropeniya. Orta hesabla 7 gündən sonra neytrofillərin miqdarı minimal göstəricilərə enir (daha əvvəl intensiv kimyəvi terapiya almış xəstələrdə bu müddət daha az ola bilər), nəzərəçarpan neytropeniyanın orta davam etmə müddəti ( $< 500$  hüceyrə/mkl) 7 gün təşkil edir.

Febril neytropeniya, infeksiyalar.

##### *Tez-tez rast gələnlər*

Periferik qanda neytrofillərin miqdarının  $< 500$ /mkl-dək azalması ilə müşayiət olunan ağır infeksiyalar; sepsis və pnevmoniya da daxil olmaqla ağır infeksiyalar (letal nəticələnənlər də daxil olmaqla); trombositopeniya  $< 100000$ /mkl; trombositopeniya ( $< 50000$ /mkl) və anemiya (hemoqlobin  $< 11$  q/dl), eləcə də ağır dərəcəli (hemoqlobin  $< 8$  q/dl) ilə müşayiət olunan qanaxmalar.

##### *Az rast gələnlər*

Ağır dərəcəli trombositopeniya.

#### *İmmun sistemi pozğunluqları*

##### *Çox tez-tez rast gələnlər*

Adətən, Taksoter preparatı ilə infuziya zamanı bir neçə dəqiqə ərzində meydana çıxan və yüngül və ya orta dərəcəli əlamətlərə malik (dəri örtüyünün hiperemiyası, səpgi (qaşınma ilə və ya onsuz), sinədə sıxılma hissi, bəldə ağrı, təngnəfəslik, dərman qızdırması və ya üşütməsi) allergik reaksiyalar.

### *Tez-tez rast gələnlər*

Arterial təzyiqin enməsi və/və ya bronxospazm və ya generalizə olunmuş səpgi/eritema ilə müşayiət olunan, infuziya dayandırıldıqdan və müvafiq müalicə təyin olunduqdan sonra keçən ağır allergik reaksiyalar.

### *Dəri və dərialtı toxuma pozğunluqları*

Bəzi hallarda əlavə olaraq yanaşı gedən infeksiyalar, yanaşı terapiya və əsas xəstəlik kimi bir neçə faktorun kombinasiyası bu halların meydana çıxmasına təsir göstərmişdir.

#### *Çox tez-tez rast gələnlər*

Çox yüngül və ya yüngül, geridönən dəri reaksiyaları: əsasən əl və ayaqlarda, eləcə də üz və ya döş qəfəsində yerləşən lokalizə olunmuş, tez-tez qaşınma ilə müşayiət olunan səpgilər. Səpgilər adətən dosetaksel infuziyasından sonra bir həftə ərzində meydana çıxmışdır.

Dırnaq pozğunluqları hipo- və hiperpigmentasiya, ağrı və onixolizis (dırnağın sərbəst kənarından itirilməsi) ilə səciyyələnilir. Alopesiya

### *Tez-tez rast gələnlər*

Dosetaksellə müalicəyə ara verilməsi və ya tamamilə dayandırılmasını tələb edə bilən ovuc və ayaqaltıların zədələnmə sindromu da daxil olmaqla, deskvamasiya ilə müşayiət olunan səpgilər kimi ağır dəri reaksiyaları.

#### *Az rast gələnlər*

Ağır dərəcəli alopesiya.

### *Mədə-bağırsaq traktı pozğunluqları*

#### *Çox tez-tez rast gələnlər*

Ürəkbulanma, qusma, ishal, anoreksiya, stomatit.

#### *Tez-tez rast gələnlər*

Ağır dərəcəli ürəkbulanma, ağır dərəcəli qusma, ağır dərəcəli ishal, qəbizlik, ağır dərəcəli stomatit, ezofagit, epigastral nahiyədə ağrılar (güclü ağrılar da daxil olmaqla), mədə-bağırsaq qanaxmaları.

#### *Az rast gələnlər*

Ağır dərəcəli mədə-bağırsaq qanaxmaları, ağır dərəcəli qəbizlik, ağır dərəcəli ezofagit.

#### *Qaraciyər və ödçixarıcı yolların pozğunluqları*

#### *Tez-tez rast gələnlər*

AST, ALT, qələvi fosfatazanın zərdab fəallığının artması, qanda bilirubinin miqdarının NYH ilə müqayisədə 2.5 dəfədən artıq olması.

### *Sinir sistemi pozğunluqları*

#### *Çox tez-tez rast gələnlər*

Yüngül və ya orta dərəcəli neyrosensor reaksiyalar: paresteziyalar, dizesteziya, göynəmə hissiyyatı da daxil olmaqla ağrılar, əsasən əzələ zəifliyi şəklində meydana çıxan neyromotor reaksiyalar, dad hissiyyatının pozulması.

#### *Tez-tez rast gələnlər*

Ağır dərəcəli neyrosensor və neyromotor reaksiyalar (3-4-cü ağırlıq dərəcəli);

#### *Az rast gələnlər*

Dad hissiyyatının ağır dərəcəli pozğunluğu.

Bu nevroloji simptomların meydana çıxması zamanı dozalama rejiminə korreksiya edilməlidir. Əgər neyropatiya simptomları inadlı olaraq qalmaqda davam edirsə, müalicə dayandırılmalıdır.

Neyrotoksiki reaksiyaların spontan şəkildə aradan qalxmasınadək keçən müddət orta hesabla onların başlanmasından etibarən 81 gün təşkil etmişdir (0 741 gün).

*Ürək pozğunluqları*

*Tez-tez rast gəlmələr*

Ürək ritminin pozulması.

*Az rast gəlmələr*

Ürək çatışmazlığı.

*Damar pozğunluqları*

*Tez-tez rast gəlmələr*

Arterial təzyiqin artması və ya azalması, qanaxmalar.

*Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanları pozğunluqları*

*Çox tez-tez rast gəlmələr*

Təngnəfəslik.

*Tez-tez rast gəlmələr*

Ağır dərəcəli təngnəfəslik.

*Sümk-əzələ və birləşdirici toxuma pozğunluqları*

*Çox tez-tez rast gəlmələr*

Mialgiya

*Tez-tez rast gəlmələr*

Artralgiya.

*Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə nahiyyəsi pozğunluqları*

*Çox tez-tez rast gəlmələr*

Ağır dərəcəli forma da daxil olmaqla, asteniya, döş qəfəsindəki qeyri-kardial mənşəli ağrılar da daxil olmaqla, generalizə və ya lokalizə olunmuş ağrı sindromu.

Mayenin orqanizmdə ləngiməsi: periferik ödemlərin inkişafı və bədən kütləsinin artması haqda məlumatlar daxil olmuşdur, daha az hallarda plevra və perikard boşluqlarında maye toplanması, assit müşahidə edilmişdir. Periferik ödemlər adətən aşağı ətraflardan başlamış və generalizə olunmuş formaya keçə bilən olmuşdur. Bu zaman bədən kütləsində orta artım 3 kq və daha artıq təşkil etmişdir. Mayenin ləngiməsi kumulyativ xarakterli olmuşdur (preparatın təkrari yeridilmələri zamanı güclənmə). Mayenin orqanizmdə ləngiməsi kəskin oliquriya epizodları və ya arterial təzyiqin azalması ilə xarakterizə olunmamışdır.

*Tez-tez rast gəlmələr*

Preparatın yeridilmə yerində təsadüf edən reaksiyalara çox yüngül dərəcəli və özünü dərinin hiperpiqmentasiyası, iltihabı, qızarması və quruluğu, flebitlər, punksiya edilmiş venadan qansızma və ya venanın ödemi şəklində biruzə verən əlamətlər aid olmuşdur.

Döş qəfəsində qeyri-kardial mənşəli ağrılar da daxil olmaqla, kəskin nəzərə çarpan generalizə və ya lokalizə olunmuş ağrı sindromu.

Maye ləngiməsinin ağır dərəcəli formaları.

Dosetaksellə monoterapiya şəklində 100 mq/m<sup>2</sup> dozasında müalicə alan xəstələrdə müalicə başa çatnadək preparatın cəmi dozasının maye ləngiməsi nəticəsində median göstəricisi 1000 mq/m<sup>2</sup>-dan artıq, zaman medianı isə (mayenin ləngiməsinin geriyə inkişafınadək) 16.4 həftə (0-

42 həftə) təşkil etmişdir. Premedikasiya aparılmış xəstələrdə orta və ya ağır dərəcəli maye ləngiməsinin başlanmasında gecikmə müşahidə edilmişdir (dosetakselin maye ləngiməsi müşahidə edilən orta cəmi dozası premedikasiya zamanı 818,9 mq/m<sup>2</sup>, premedikasyasız isə 489,7 mq/m<sup>2</sup> təşkil etmişdir), lakin bir sıra hallarda maye ləngiməsi artıq terapiyanın ilk seanslarında inkişaf etmişdir.

### ***Taksoterin digər preparatlarla kombinasiyası***

#### *Taksoterin doksorubisinlə kombinasiyası*

Taksoter preparatının doksorubisinlə kombinasiyası zamanı birincinin monoterapiyası ilə müqayisədə neytropeniyalar (eləcə də, ağır dərəcəli neytropeniya, febril neytropeniya), trombositopeniyalar (eləcə də ağır dərəcəli trombositopeniya), anemiyalar, ağır dərəcəli formalar da daxil olmaqla infeksiyalar, ürəkbulanma, qusma, ishal (ağır dərəcəli ishal da daxil olmaqla), qəbizlik, stomatit (ağır dərəcəli stomatit də daxil olmaqla), ürək çatışmazlığı və alopesiyanın rastgəlmə tezliyinin artdığı, əvəzində isə allergik reaksiyalar, dəri reaksiyaları (eləcə də ağır dərəcəli dəri reaksiyaları), anoreksiya, neyrosensor və neyromotor reaksiyalar (eləcə də ağır dərəcəli formalar), hipotenziya, ritm pozğunluqları, qaraciyər transaminazalarının və qələvi fosfatazanın fəallığının, eləcə də qanda bilirubin konsentrasiyasının artması hallarının sayının azaldığı müşahidə edilmişdir.

#### *Taksoterin® doksorubisin və tsiklofosfamidlə kombinasiyası (TAC sxemi)*

Bu kimyəvi terapiya sxeminin istifadəsi zamanı Taksoterlə monoterapiya ilə müqayisədə neytropeniya, ağır dərəcəli anemiya, febril neytropeniya, infeksiyalar, allergik reaksiyalar, periferik ödemlər, neyrosensor və neyromotor reaksiyalar, dırnaq zədələnmələri, ishal və aritmiyaların tezliyinin azalması, ağır olmayan anemiyalar, trombositopeniyalar, ürəkbulanma, qusma, stomatit, dad hissənin pozulması, qəbizlik, asteniyalar, artralgiyalar və alopesiyanın isə tezliyinin artması müşahidə edilmişdir. Əlavə olaraq aşağıdakılar təsadüf etmişdir: kolit, enterokolit, yoğun bağırsağın qeyri-letal perforasiyası (hər 4 xəstədən 2-də müalicənin dayandırılması tələb olunmuşdur), kəskin mieloid leykemiya, kəskin leykemiya.

Profilaktik olaraq Q-KSF-in təyin edilməsi neytropeniya (60% azalma) və 3-4-cü dərəcəli neytropenik infeksiyaların rastgəlmə tezliyini azaltmışdır.

#### *Taksoter və kapesitabinin kombinasiyası*

Taksoter preparatının kapesitabinlə kombinasiyası zamanı mədə-bağırsaq traktında əlavə təsirlər (stomatit, ishal, qusma, qəbizlik, qarın nahiyəsində ağrılar, dad hissiyyatının pozulması); artralgiyalar, ağır dərəcəli trombositopeniya və anemiyalar; hiperbilirubinemiya və ovuc-ayaqaltı sindromunun (ətrafların dərisinin hiperemiyası (əsasən ovuc və ayaqaltı nahiyələrində) və ardınca ödem və deskvamasiya) rastgəlmə tezliyinin artması, əvəzində ağır dərəcəli neytropeniya, alopesiya, dırnaq pozğunluqları (onixolizis də daxil olmaqla), asteniyalar, mialgiya, iştahanın azalması və anoreksiyanın rastgəlmə tezliyinin artması müşahidə edilmişdir. Əlavə olaraq aşağıdakılar müşahidə edilmişdir: dispepsiya, ağızda quruluq, boğaz ağrısı, ağız boşluğu kandidozu, dermatit, eritematoz səpgi, dırnaqların rənginin dəyişməsi, pireksiya, ətraflarda ağrı, bel nahiyəsində ağrı, letargiya (yuxuculluq, tormozlanma, sərxoşluq), təngnəfəslik, öskürək, burun qanaxmaları, paresteziya, başgicəllənmə, başağrı, periferik neyropatiya, dehidratasiya, göz yaşı axma, çəkinin azalması.

Daha gənc yaşlı xəstələrlə müqayisədə 60 və daha artıq yaşı olan xəstələrdə Taksoterlə kapesitabinin kombinasiyasının təyini zamanı 3-4-cü ağırlıq dərəcəsinə malik toksiklik daha çox inkişaf edir.

#### *Taksoter və trastuzumabın kombinasiyası*

Taksoter və trastuzumab preparatlarının kombinasiyası təyin edilən xəstələrdə (Taksoter monoterapiyası ilə müqayisədə) ürəkbulanma, ishal, qarın nahiyəsində ağrı, dad hissiyyatının pozulması, febril neytropeniya, artralgiya, anoreksiya, 4-cü ağırlıq dərəcəli toksiklik, ürək çatışmazlığı halları (xüsusilə, adyuvant terapiya olaraq əvvəllər antrasiklinlər qəbul etmiş xəstələrdə) daha çox rast gəlinmiş, 3-4-cü dərəcəli neytropeniya, asteniya, zəiflik, alopesiya, dırnaq zədələnmələri, dəri səpgiləri, qusma, stomatit və mialgiyalar isə daha az təsadüf etmişdir. Əlavə olaraq aşağıdakılar təsadüf etmişdir: göz yaşı axma, konyunktivit, selikli qişaların iltihabı, nazofaringit, udlaq və qırtlaqda ağrılar, burun qanaxmaları, rinoreya, qripəbənzər xəstəliklər, öskürək, titrətmə, ağrılar, döş qəfəsi ağrıları, ətraf ağrıları, bel ağrıları, sümük ağrıları, letargiya (yuxuculluq, tormozlanma), yuxusuzluq, təngnəfəslik, eritema, dispepsiya, paresteziya, başağrısı, hipesteziya.

Dosetakselin monoterapiyası ilə müqayisədə ağır dərəcəli əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi artmışdır.

#### *Taksoter preparatının sisplatinlə kombinasiyası*

Kimyəvi terapiyanın bu sxeminin tətbiqi zamanı taksoter preparatının monoterapiyası ilə müqayisədə trombositopeniya (3-4-cü dərəcəli trombositopeniya da daxil olmaqla), anemiya (3-4-cü dərəcəli forma da daxil olmaqla), ürəkbulanma (3-4-cü dərəcəli forma da daxil olmaqla), 3-4-cü dərəcəli diareya, anoreksiya və yeridilmə nahiyəsi reaksiyaları daha çox, neytropeniya (3-4-cü dərəcəli forma da daxil olmaqla), infeksiyalar, febril neytropeniya, allergik reaksiyalar, dəri reaksiyaları, dırnaq zədələnmələri, mayenin orqanizmdə ləngiməsi (3-4-cü dərəcəli forma da daxil olmaqla), stomatit, neyrosensor və daha az dərəcədə neyromotor neyropatiyalar, alopesiya, asteniya və mialgiyalar isə daha az rast gəlinmişdir. Əlavə olaraq aşağıdakılar təsadüf etmişdir: infeksiya olmadığı halda febrilitet (eləcə də, 3-4-cü ağırlıq dərəcəli), ağrı.

#### *Taksoter preparatı ilə prednizol və ya prednizonun kombinasiyası*

Taksoter preparatının prednizolon və ya prednizonla kombinasiyalı şəkildə təyini zamanı aşağıdakı əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır: neytropeniyalar (eləcə də 3-4-cü ağırlıq dərəcəli), anemiyalar (eləcə də 3-4-cü ağırlıq dərəcəli), infeksiyalar, trombositopeniyalar, febril neytropeniyalar, zəiflik, allergik reaksiyalar, neyrosensor və neyromotor reaksiyalar, alopesiyalar, səpgi, deskvamasiya, ürəkbulanma, ishal, stomatit, qusma, anoreksiya, mialgiyalar, artralgiya, mayenin orqanizmdə ləngiməsi. Lakin dad hissiyyatının pozulması və ürək çatışmazlığı daha çox təsadüf etmişdir. Əlavə olaraq aşağıdakılar rast gəlinmişdir: burun qanaxması, öskürək, təngnəfəslik, zəiflik, ağlaqanlıq.

#### *Taksoter preparatının sisplatin və flüorurasillə kombinasiyası*

Bu kombinasiyanın təyini zamanı Taksoter preparatı ilə monoterapiya ilə müqayisədə anemiya (eləcə də 3-4-cü ağırlıq dərəcəli), febril neytropeniya, neytropenik infeksiyalar (hətta Q-KSF-in təyini zamanı), ürəkbulanma, qusma, anoreksiya, stomatit, ishal, ezofagit/disfagiya/udqunma zamanı ağrı daha az rast gəlinmiş, infeksiyalar, allergik reaksiyalar, mayenin orqanizmdə ləngiməsi, neyrosensor və neyromotor reaksiyalar, mialgiya, alopesiya, səpgi, qaşınma,



dırnaqların zədələnməsi, dəri deskvamasiyası, ritm pozğunluqları daha çox təsadüf etmişdir. Əlavə olaraq infeksiya olmadığı halda qızdırma, letargiya, eşitmənin dəyişməsi, başgicəllənmə, ağlaqanlıq, dəridə quruluq, mədə qıçırması, miokardın işemiyası, venoz mənzərənin qabarıqlaşması, xərçəng ağrıları, konyunktivit, bədən kütləsinin azalması rast gəlinmişdir. Profilaktik olaraq Q-KSF-in təyini febril neytropeniya və/və ya neytropenik infeksiyon ağrılaşmaların rastgəlmə tezliyini azaltmışdır.

### ***Preparatın qeydiyyatından sonra əldə edilmiş məlumatlar***

*Xoşxassəli, bədxassəli və daqiqləşdirilməmiş yenidoğmalar (kista və poliplər də daxil olmaqla)*

*Çox nadir*

Dosetakselin digər kimyəvi terapiya preparatları ilə birlikdə təyini və/və ya şüalanma ilə əlaqədar yaranan kəskin mieloid leykemiyası və mielodisplastik sindrom.

*Qan və limfa pozğunluqları*

Sümük iliyində qanyaranma prosesinin tormozlanması və digər hematoloji əlavə reaksiyalar haqda məlumat verilmişdir.

Disseminasiya olunmuş damardaxili laxtalanma sindromu (DDL sindromu), çox vaxt sepsis və ya poliorqan çatışmazlığı ilə birlikdə.

*İmmun sistemi pozğunluqları*

Nadir hallarda anafilaktik şok (bəzən letal nəticələnən) haqda məlumat verilmişdir.

Premedikasiya olunan xəstələrdə bu hallar çox nadir hallarda letal nəticələnmişdir.

*Sinir sistemi pozğunluqları*

Nadir hallarda qıcolma və ya keçici bayılmalar (bəzən infuziya zamanı baş verən) haqda məlumat verilmişdir.

*Görmə orqanı pozğunluqları*

Nadir hallarda konyunktivlə müşayiət olunan (və ya olunmayan) gözyaşı axma halları və çox nadir hallarda gözyaşı kanalının obstruksiyası və cırılması haqda məlumat verilmişdir.

Nadir hallarda, adətən, preparatın infuziya şəklində yeridilməsi zamanı meydana çıxan və hiperhəssaslıq reaksiyaları ilə kombinə olunan, infuziya dayandırıldıqdan sonra keçib-gedən keçici görmə pozğunluqları (gözlərdə işıqlanma qılgıncıları) müşahidə olunmuşdur.

*Eşitmə orqanı və labirint pozğunluqları*

Nadir hallarda ototoksik təsir, eşitmənin pozulması və ya itməsi haqda məlumat verilmişdir.

*Ürək və dama pozğunluqları*

Nadir tromboemboliya və miokard infarktı halları

*Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları*

Kəskin respirator distress sindrom, interstisial pnevmoniya, ağciyər fibrozu. Yanaşı olaraq şüalanmanın təyini zamanı radiasion pulmonit.

*Mədə-bağırsaq traktı pozğunluqları*

Nadir hallarda dehidratasiya, bunun nəticəsində isə mədə-bağırsaq traktı reaksiyaları – mədə və ya bağırsaqların perforasiyası, kolit (eləcə də işemik kolit), neytropenik enterokolit, ileus (bağırsaq keçməməzliyi) və bağırsaq obstruksiyası müşahidə edilmişdir.

*Qaraciyər və ödcıxarıcı yolların pozğunluqları*

Nadir hallarda, əsasən qaraciyərin yanaşı gedən xəstəlikləri olan xəstələrdə hepatit (bəzən letal nəticələnən) haqda məlumat verilmişdir.

*Dəri və dərialtı toxuma pozğunluqları*

Çox nadir hallarda qırmızı qurdeşənəyi, bullyoz səpgi, eləcə də poliform eritema, Stivens-Conson sindromu, toksiki epidermal nekroliz. Bir sıra hallarda bu vəziyyətlərin inkişafında bir

neçə faktor, məsələn, yanaşı gedən infeksiyalar, yanaşı qəbul edilən digər preparatlar və yanaşı gedən digər xəstəliklər təsir göstərmişdir. Adətən, limfangektatik ödemdən sonra başlanan sklerodermiyaya bənzər dəyişikliklər haqda məlumatlar daxil olmuşdur.

*Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə nahiyəsi pozğunluqları*

Nadir hallarda əvvəllər şüalandırılmış nahiyədə yerli şüa reaksiyasının qayıtması haqda məlumat verilmişdir.

Nadir hallarda ağciyər ödemi inkişaf etmişdir.

### **Doza həddinin aşılması**

*Əlamətləri*

Azsayılı doza həddinin aşılması halları haqda məlumat vardır.

Doza həddinin aşılmasının əsas əlamətlərinə sümük iliği funksiyalarının tormozlanması, periferik neyrotoksiklik və mukozit (selikli qişaların iltihabı) aid olmuşdur.

*Müalicəsi*

Hazırda dosetakselin antidotu məlum deyil. Doza həddinin aşılması zamanı xəstə ixtisaslaşmış şöbədə hospitalizasiya olunmalı və həyati vacib orqanların funksiyasına diqqətlə nəzarət olunmalıdır. Xəstələrə mümkün qədər tez Q-KSF təyin edilməlidir. Zərurət olarsa simptomatik terapiya aparılmalıdır.

### **Buraxılış forması**

İnfuziya məhlulu hazırlamaq üçün konsentrat, 20 mq/ml.

*20 mq/1 ml:* 1 ml preparat rəngsiz şüşədən hazırlanmış (I tip), rezin tıxacla bağlanmış və üzərinə alüminium başlıq və “flip-off” tipli, yaşıl rəngli plastmass qapaq keçirilmiş flakonda.

*80 mq/4 ml:* 4 ml preparat rəngsiz şüşədən hazırlanmış (I tip), rezin tıxacla bağlanmış və üzərinə alüminium başlıq və “flip-off” tipli, çəhrayı rəngli plastmass qapaq keçirilmiş flakonda.

*160 mq/8 ml:* 8 ml preparat rəngsiz şüşədən hazırlanmış (I tip), rezin tıxacla bağlanmış və üzərinə alüminium başlıq və “flip-off” tipli, göy rəngli plastmass qapaq keçirilmiş flakonda.

İçərisində preparat olan flakon PVX-dən hazırlanmış və polietilen lövhə ilə möhürlənmiş konturlu-yuvalı qablaşdırmada. Konturlu-yuvalı qablaşdırma içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

### **Saxlanma şəraiti**

2-25 °C temperaturda, işıq düşməyən yerdə və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

### **Yararlılıq müddəti**

20 mq/1 ml: 2 il.

80 mq/4 ml və 160 mq/8 ml: 3 il.

Qablaşdırma üzərində göstərilən yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

### **İstehsalçı**

Sanofi-Aventis Doyçland QmbH, Almaniya.

İndustripark Xexst,

Bryuningstrasse 50,  
D-65926, Frankfurt-Mayn, Almaniya.

Bu sənəd rəqəmsal olaraq aşağıdakı şəxslər tərəfindən VISTAlink sistemində və sanofi-aventis təlimatlarına uyğun şəkildə imzalanmışdır.

Zavod: Frankfurt (Almaniya)  
Qablaşdırma materialının kodu: 518359  
Qablaşdırma materialının adı: G,013,V80,TAXOTERE 20MG LK DFL  
İkinci qablaşdırma materialının kodu:  
VISTAlink qovluğu nömrəsi: 1023993  
VISTAlink PDF versiyası: 2

Səbəb	İmzalayan	Tarix
Zavodda yekun texniki validasiya	Birgitt Maerz (Frankfurt Farma yoxlama qrupu)	31/01/2013 07:52:52
Marketinq üzrə tənzimləyici validasiya	Natalia Bocharnikova (Rusiya (Sanofi) tənzimləyici işlər şöbəsi)	07/02/2013 07:59:25
Marketinq üzrə səhiyyə orqanlarının təsdiqləməsi	Natalia Bocharnikova (Rusiya (Sanofi) tənzimləyici işlər şöbəsi)	07/02/2013 07:59:53
Zavodda çapa hazırlıq	Anett Korngiebel (Frankfurt Farma etiketləmə qrupu)	20/02/2013 14:52:27