

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Docefrez 20 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename vienos dozės buteliuke su milteliais yra 20 mg bevandenio docetakselio. Paruošus tirpalą, 1 ml koncentrato yra 24 mg docetakselio.

Pagalbinės medžiagos: tirpiklyje yra 35,4 % (m/m) etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui.

Balti liofilizuoti milteliai.

Tirpiklis yra klampus, skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Docefrez vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų pagalbiniam gydymui pacientėms, sergančioms:

- tinkamu operuoti krūties vėžiu, metastazavusiu į limfmazgius;
- tinkamu operuoti krūties vėžiu, nemetastazavusiu į limfmazgius.

Pacientėms, sergančioms tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, pagalbinis gydymas gali būti taikomas tik tuo atveju, jei pagal tarptautinius ankstyvo krūties vėžio pradinio gydymo kriterijus, šioms pacientėms galima chemoterapija (žr. 5.1 skyrių).

Docetakseliu kartu su doksorubicinu gydomos pacientės, kurių krūties vėžys yra lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs ir kurios anksčiau nuo šios ligos nebuvo gydytos citotoksiniais vaistais.

Docefrez vartojamas lokaliai progresavusio (t. y. lokaliai išplitusio) ar metastazavusio krūties vėžio monoterapijai, jei citotoksinė chemoterapija, kurioje buvo antraciklinas arba alkilnamasis vaistas, buvo neveiksminga.

Docefrez kartu su trastuzumabu gydomas metastazavęs krūties vėžys, jei nustatyta naviko HER2 hiperekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Docefrez kartu su kapecitabinu gydomas lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs krūties vėžys, jei citotoksinė chemoterapija, kurioje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Docefrez gydomas lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, jei ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Docetakseliu kartu su cisplatina gydomi pacientai, kurių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys yra neoperuotinas, lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs ir kuriems šios ligos chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Prostatos vėžys

Docefrez kartu su prednizonu ar prednizolonu gydomas hormonams atsparus metastazavęs prostatos vėžys.

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakseliu kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu gydomi pacientai, kurių skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, metastazavo ir kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Docetakseliu kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu pradedamas gydyti lokaliai pažengęs galvos ir kaklo plokščialąstelinis vėžys.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakselį galima vartoti tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose, prižiūrint gydytojui – kvalifikuotam chemoterapijos nuo vėžio specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Rekomenduojama dozė:

Jeigu nėra kontraindikacijų, gydant krūties, nesmulkiųjų ląstelių plaučių, skrandžio, galvos ar kaklo vėžį, galima atlikti premedikaciją: 3 dienas duodama gerti kortikosteroido, pvz., deksametazono 16 mg per parą (pvz., 2 kartus po 8 mg). Deksametazonas pradedamas vartoti likus dienai iki docetakselio vartojimo (žr. 4.4 skyrių). Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti G-KSF.

Gydant prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama duoti gerti 8 mg deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, atsižvelgiant į tai, kad kartu vartojamas prednizonas arba prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio infuzuojama 1 valandos trukmės infuzija kas 3 savaites.

Krūties vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė tinkamo operuoti į limfmazgius metastazavusio ir į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio pagalbiniam gydymui – 75 mg/m². Ji infuzuojama 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido, kas 3 savaites, iš viso 6 kursus (TAC gydymo planas) (taip pat žr. „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Lokaliai progresaviam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti rekomenduojama docetakselio dozė monoterapijai – 100 mg/m². Pirmosios eilės gydymui 75 mg/m² docetakselio derinama su 50 mg/m² doksorubicino.

Rekomenduojama docetakselio kartu vartojant trastuzumabą dozė – 100 mg/m² kas 3 savaites (trastuzumabo vartojama kas savaitę). Pagrindinio tyrimo metu pirmoji docetakselio infuzija pradėta kitą dieną po pirmosios trastuzumabo dozės. Kitos docetakselio dozės infuzuotos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jei ankstesnę trastuzumabo dozę pacientė toleravo gerai. Kaip dozuoti ir vartoti trastuzumabą, nurodyta šio preparato charakteristikų santraukoje.

Rekomenduojama docetakselio kartu vartojant kapecitabiną dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites. Kapecitabino vartojama po 1250 mg/m² 2 kartus per parą (per 30 min. po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozę pagal kūno paviršiaus plotą, nurodyta šio preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pacientams, kurie serga nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu ir kuriems anksčiau chemoterapija nebuvo taikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (šio preparato infuzijos trukmė 30–60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m². Taip pat duodama gerti 2 kartus per parą po 5 mg prednizono arba prednizolono be pertraukų (žr. 5.1 skyrių).

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 1–3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė – 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos).

Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo ir sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Prieš cisplatinos infuziją ir po jos pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo ir sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Siekiant sumažinti toksinio poveikio kraujui riziką, galima skirti profilaktinį gydymą G-KSF. TAX 323 bei TAX 324 tyrimų metu visi docetakseliu gydyti pacientai profilaktiškai vartojo antibiotikų.

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)
Įvadinis neoperuojamo lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymas: rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė – 750 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 4 kartus. Po chemoterapijos būtinas gydymas spinduliais.
- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija ir gydoma spinduliais (TAX 324)
Įvadinis lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymas (jei rezekcija techniškai neįmanoma, pagijimo po chirurginio gydymo tikimybė maža ir siekiama išsaugoti organus): rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.–3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1–4 dienas nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė – 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija ir gydymas spinduliais.

Informacijos apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą pateikta atitinkamoje preparatų charakteristikų santraukoje.

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra $1500/\text{mm}^3$ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip $500/\text{mm}^3$, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoj $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ skiriama $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, vietoje $75 \text{ mg}/\text{m}^2 - 60 \text{ mg}/\text{m}^2$). Jei, sumažinus dozę iki $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms taikomas pagalbinis krūties vėžio gydymas docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidu (TAC), reikia spręsti dėl G-KSF profilaktinio vartojimo gydymo pradžioje. Pacientėms, kurioms pasireiškia febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusios infekcijos, visų vėlesnių kursų metu docetakselio dozę reikia sumažinti iki $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pasireiškus 3-4 laipsnio stomatitui, dozę reikia sumažinti, paliekant $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip $25\,000/\text{mm}^3$ skaičiaus, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – $65 \text{ mg}/\text{m}^2$. Cisplatinos dozė koreguojama taip, kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

- Kapecitabino charakteristikų santraukoje nurodyta, kaip koreguoti kartu su docetakseliu vartojamo kapecitabino dozę.
- Pirmą kartą pasireiškus 2 laipsnio toksiniam poveikiui, kuris išlieka iki kito docetakselio ir kapecitabino derinio vartojimo kurso, vaisto vartojimas atidedamas, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0–1 laipsnio, o paskui vartojama tokia pati dozė kaip iš pradžių.
- Antrą kartą pasireiškus 2 laipsnio toksiniam poveikiui arba pirmą kartą pasireiškus 3 laipsnio toksiniam poveikiui (bet kada gydymo kurso metu), vaisto vartojimas atidedamas, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0–1 laipsnio, o paskui docetakselio vartojamas $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozėmis.
- Atsinaujinus minėtam toksiniam poveikiui arba pirmą kartą pasireiškus 4 laipsnio toksiniam poveikiui, docetakselio vartojimą reikia nutraukti.

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 75 iki $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 60 iki $45 \text{ mg}/\text{m}^2$. Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 75 iki $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Tolesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis taps > 1500 ląstelių/ mm^3 , o trombocitų skaičius $> 100\,000$ ląstelių/ mm^3 . Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Žemiau pateiktos dozės koregavimo rekomendacijos, jei docetakseliu ir cisplatiną bei 5-fluorouracilą (5-FU) gydomam pacientui pasireiškia toksinis poveikis:

Toksinis poveikis	Dozės koregavimas
3 laipsnio viduriavimas	Pirmasis epizodas: 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.
4 laipsnio viduriavimas	Pirmasis epizodas: docetakselio ir 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: nutraukti gydymą.
3 laipsnio stomatitas/ mukozitas	Pirmasis epizodas: 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: nutraukti tik 5-FU vartojimą visų kitų ciklų metu. Trečiasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.
4 laipsnio stomatitas/ mukozitas	Pirmasis epizodas: nutraukti tik 5-FU vartojimą visų kitų ciklų metu. Antrasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.

Kaip koreguoti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką.

Pagrindinių PGKV tyrimų metu pacientams, kuriems atsirado neutropenija su komplikacijomis, įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją, visų vėlesnių kursų metu rekomenduota vartoti G-KSF profilaktikai (pvz., 6–15 kurso dienomis).

Ypatingos pacientų grupės:

Sergantiems kepenų nepakankamumu

Jei transaminazių [ALT ir (arba) AST] koncentracija yra daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, rekomenduojama dozė, remiantis 100 mg/m² dozėmis monoterapijai vartojamo docetakselio farmakokinetikos duomenimis, – 75 mg/m² (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Jei bilirubino koncentracija serume didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, nėra galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina.

Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakseliu, cisplatinu ir 5-fluorouracilu; nėra galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Nėra duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais, esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams.

Vaikai

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas gydant 1 mėnesio ir jaunesnius nei 18 metų vaikus, sergančius nosiaryklės karcinoma, nenustatytas.

Docetakselio vartojimas vaikams, kurie sirgtų krūties vėžiu, plaučių nesmulkiašteliniu vėžiu, prostatos vėžiu, skrandžio karcinoma, galvos ir kaklo vėžiu, neaktualus, išskyrus II arba III tipo mažiau diferencijuotą nosiaryklės karcinomą.

Senyviems žmonėms

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip senyviems pacientams vartoti šio vaisto.

60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinė kapecitabino, derinamo su docetakseliu, dozė yra 75 % įprastos dozės (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Mažesnis kaip $1500/\text{mm}^3$ neutrofilų skaičius iki gydymo.

Sunkus kepenų nepakankamumas (nėra duomenų apie šia liga sergančių pacientų docetakselio vartojimą, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant docetakselio, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį ar nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti likus dienai iki docetakselio vartojimo pradėta premedikacija geriamuoju kortikosteroidu (jeigu nėra kontraindikacijų), pvz., 3 dienas duodama po 16 mg (pvz., 2 kartus po 8 mg) deksametazono. Gydant prostatos vėžį premedikacijai duodama gerti 8 mg deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Dažniausias docetakselio šalutinis poveikis – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų visą kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

Jei, gydant docetakseliu, pasireiškė sunki neutropenija (7 dienas arba ilgiau neutrofilų skaičius buvo mažesnis kaip $500/\text{mm}^3$), vėlesnių gydymo kursų metu rekomenduojama infuzuoti mažesnę šio vaisto dozę arba imtis simptominių priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Jei pacientams, kurie docetakselio vartojo kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (TCF), būdavo skiriamas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija bei su neutropenija susijusių infekcijų pasireiškėdavo rečiau. Kad sumažėtų komplikuotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina profilaktika G-KSF. Pacientus, gydomus pagal TCF schemą, būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jei pacientams, vartojantiems docetakselį kartu su doksorubicinu ir ciklofosamidu (TAC), gydymo pradžioje buvo skiriamas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ir/ar su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškėdavo rečiau. Kad sumažėtų komplikuotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurie gydomi naudojant TAC schemą krūties vėžio gydymui, būtina profilaktika G-KSF. Pacientus, kurie gydomi naudojant TAC schemą, būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių, šalinančių hipotenziją ir bronchų spazmą. Nereikia nutraukti infuzijos dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų). Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t. y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir

atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, negalima pakartotinai skirti docetakselio.

Odos reakcijos

Buvo atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Nustačius sunkų skysčių susilaikymą (pvz., pleuros efuziją, perikardo efuziją arba ascitą), pacientą reikia atidžiai stebėti.

Sergantiems kepenų nepakankamumu

Jei docetakselio skiriama 100 mg/m² dozėmis monoterapijai pacientui, kurio serume transaminazių [ALT ir (arba) AST] koncentracija yra daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, sunkių šalutinių poveikių, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsi), kraujavimo virškinimo trakte, dėl kurio pacientas taip pat gali mirti, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos pavojus yra didesnis. Dėl to pacientams, kurių kepenų funkcijos rodmenys padidėję, rekomenduojama 75 mg/m² docetakselio dozė. Prieš infuzuojant pirmąją ir kiekvieną kitą docetakselio dozę, juos reikia ištirti (žr. 4.2 skyrių).

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, nėra galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi Docefrez, cisplatina ir 5-fluorouracilu; nėra galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Nėra duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams.

Sergantiems inkstų nepakankamumu

Nėra sunkių inkstų nepakankamumu sergančių pacientų, gydytų docetakseliu, patirties.

Nervų sistema

Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis širdžiai

Aprašyta atvejų, kai, kartu vartojant docetakselio ir trastuzumabo, pasireiškė širdies nepakankamumas, ypač po chemoterapijos, kurioje yra antraciklino (doksorubicino arba epirubicino). Širdies nepakankamumas gali būti vidutinis ar sunkus, aprašyta mirties nuo jo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Svarstant, ar tikslinga gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš gydymą reikia iširti širdies būklę. Gydant reikia nuolat (pvz., kas 3 mėn.) stebėti širdies funkcijos tyrimus, nes tada galima pastebėti jos sutrikimus. Išsamesnė informacija pateikta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Kitos atsargumo priemonės

Gydant tiek vyrams, tiek moterims reikia naudoti kontracepcijos priemones, o vyrams ir toliau naudoti ne trumpiau nei 6 mėnesius (žr. Skyrių 4.6).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

Pasireiškus neutropenijai su komplikacijomis (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia apsvarstyti, ar nebūtų tikslinga sumažinti dozę ir papildomai skirti G-KSF (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir skausmingumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui simptomai. Jų pasireiškus, pacientę reikia nedelsiant iširti ir atitinkamai gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas

Pacientę gydant ir vėliau ją stebint, reikia atkreipti dėmesį, ar nepasireiškė stazinio širdies nepakankamumo simptomų.

Leukemija

Reikia stebėti pacientų, vartojančių docetakselio, prieš tai gydytų doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (TAC), hematologinius rodiklius, nes gali pasireikšti mielodisplazijos rizika ar mieloidinės leukemijos pavojus.

Pacientėms, kurioms keturiuose ar daugiau limfmazgių rasta metastaziu

Pacienčių, kurių keturiuose ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, tarpinių duomenų analizė visiškai neparodė TAC palankaus poveikio ir rizikos santykio (žr. 5.1 skyrių).

Senyvos pacientėms

Duomenų apie vyresnių kaip 70 metų pacienčių gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu nepakanka.

Iš 333 pacientų, tiriant prostatos vėžio gydymą vartojusių docetakselio kas 3 savaites, 209 buvo 65 metų ar vyresni, 68 – vyresni kaip 75 metų. Vartojant docetakselio kas 3 savaites, su juo susijusių nagų pokyčių 65 metų ir vyresniems pacientams atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. 75 metų ir vyresniems pacientams su vaistu susijęs karščiavimas, viduriavimas, anoreksija ir periferinė edema pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų.

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti Docefrezkartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 pacientai – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai – 75 metų ir vyresni. Senyviems pacientams dažniau nei jaunesniems pasireiškė sunkių šalutinių reiškinių. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams. Būtina atidžiai stebėti senyvus pacientus, kurie gydomi pagal TCF schemą.

Etanolis

Šiame vaistiniame preparate yra šiek tiek – iki 100 mg / vienoje dozėje – etanolio (alkoholio).

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimai *in vitro* parodė, kad docetakselio metabolizmui įtakos gali turėti kartu vartojamos medžiagos, kurios stimuliuoja ar slopina citochromą P450-3A, arba yra jo metabolizuojamos (pastarosios gali slopinti šį fermentą konkurenciniu būdu), pvz., ciklosporinas, terfenadinas, ketokonazolis, eritromicinas, troleandomicinas. Galima sąveika yra reikšminga, todėl kartu su minėtais vaistiniais preparatais docetakselis vartojamas atsargiai.

Didelė docetakselio dalis (daugiau kaip 95 %) būna prisijungusi prie plazmos baltymų. Galima docetakselio sąveika su kartu vartojamais vaistais *in vivo* formaliai netirta, tačiau medžiagos, kurios stipriai jungiasi prie plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolis ir natrio valproatas), įtakos docetakselio jungimuisi su baltymais *in vitro* neturi. Docetakselio jungimosi su baltymais neveikia ir deksametazonas. Docetakselis neturi įtakos digitoksino jungimuisi su baltymais.

Kartu vartojami docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeičia. Ribotas kiekis duomenų, gautų vieno nekontroliuojamo tyrimo metu, rodo sąveiką tarp docetakselio ir karboplatinės: kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo maždaug 50 % didesnis už anksčiau nustatytą monoterapijos karboplatina metu.

Tirta docetakselio farmakokinetika metastazavusių prostatos vėžiu sergančių pacientų, kartu vartojančių prednizoną, organizme. CYP3A4 metabolizuoja docetakselį, o prednizonas indukuoja CYP3A4. Nenustatyta statistiškai reikšmingos prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai.

Docetakselio būtina atsargiai skirti pacientams, kurie vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., proteazės inhibitorių (ritonaviro), azolo grupės vaistinių preparatų (pvz., ketokonazolo ar itraconazolo). Sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo ketokonazolo ir docetakselio vartoję pacientai, metu nustatyta, kad ketokonazolas docetakselio klirensą sumažina dvigubai, tikriausiai dėl to, kad svarbiausias (vienintelis) docetakselio metabolizmo būdas yra susijęs su CYP3A4. Gali sumažėti docetakselio toleravimas, net jei vartojama mažesnė dozė.

4.6. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms, mažina žiurkių vaisingumą. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima, nebent būtų būtina.

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija:

Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms šį vaistinių preparatą, reikia patarti nepastoti. Jei docetakselio vartojanti moteris pastoja, apie tai nedelsdama turi informuoti gydytoją.

Gydymo metu būtina naudoti efektyvų kontracepcijos būdą.

Neklinikinių studijų metu buvo pastebėtas genotoksinis docetakselio poveikis ir turi įtakos vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

Todėl docetakseliu gydomiems vyrams nepatariama apvaisinti moters 6 mėnesius po gydymo, o prieš gydymą pasitarti su specialistais dėl spermos išsaugojimo.

Žindymas:

Docetakselis yra lipofiliškas, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria į motinos pieną. Žindomam kūdikiui gali pasireikšti šalutinis poveikis, todėl docetakselio vartojančios moterys negali žindyti.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Šalutinis poveikis

Duomenys apie šalutinius poveikius, laikomus galbūt arba tikriausiai susijusius su docetakselio vartojimu, gauti stebint:

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai;
- 258 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu;
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina;
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu;
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu;
- 332 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau);
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 pacientai – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau);
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartojęs docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau).

Šios reakcijos apibūdintos remiantis Nacionalinio vėžio instituto nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3 laipsnis = G3; 3–4 laipsnis = G3/4; 4 laipsnis = G4) COSTART ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nedažnai ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), retai ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje šalutiniai poveikiai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka.

Vartojant vien docetakselio, dažniausiai pasireiškę šalutiniai poveikiai – neutropenija, kuri būdavo laikina ir nekumuliuo (laikotarpio, po kurio neutrofilų skaičius buvo mažiausias, mediana buvo 7 dienos po vaisto vartojimo, sunkios neutropenijos (neutrofilų mažiau kaip 500/mm³) trukmės mediana – 7 dienos), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Vartojant docetakselio šalutiniai poveikiai gali pasunkėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių preparatų.

Docetakselio ir trastuzumabo deriniui pateikiami visų laipsnių šalutiniai poveikiai, pasireiškę ≥ 10 % pacienčių. Docetakselio ir trastuzumabo derinio grupėje dažniau negu docetakselio monoterapijos grupėje pasireiškė sunkių (atitinkamai 40 % ir 31 %) ir 4 laipsnio (atitinkamai 34 % ir 23 %) šalutinių poveikių.

Docetakselio ir kapecitabino deriniui pateikiami dažniausi ($> 5\%$) su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai, pastebėti III fazės tyrimų metu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms buvo neveiksminga chemoterapija antraciklinu (žr. kapecitabino preparato charakteristikų santrauką).

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidinto jautrumo reakcijos paprastai pasireiškia per kelias minutes pradėjus lašinti docetakselį. Paprastai jos būna švelnios arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai aprašomi simptomai yra raudonis, bėrimas su niežuliu arba be jo, spaudimas krūtinėje, nugaros skausmas, kvėpavimo sutrikimai ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkios reakcijos pasireiškia hipotenzija ir / ar bronchų spazmu ar generalizuota eritema (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengviems ir vidutinio sunkumo neurosensoriniams sutrikimams būdinga parestezija, disestezija ir skausmas (įskaitant deginimo pojūtį). Neuromotorikos sutrikimai dažniausiai pasireiškė silpnumu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą rankų ir pėdų sindromą, rečiau - rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išbėrėdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsirasdavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais - skausmas ir onicholizė.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Reakcijos infuzijos vietoje paprastai būdavo lengvos ir pasireiškėdavo odos hiperpigmentacija, uždegimu, paraudimu ar sausumu, flebitu ar ekstravazacija, venos išsiplėtimu. Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali išplisti (svoris gali padidėti 3 kg ar daugiau). Skysčių susilaikymo dažnis ir sunkumas kumuliuoja (žr. 4.4 skyrių).

Docefrez 100 mg/m² monoterapijai

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3–4 laipsnio – 5,7 %, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7 % lėmė mirtį)	Infekcija esant 4 laipsnio neutropenijai (3–4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4 %); anemija (3–4 laipsnio – 8,9 %); febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 5,3 %)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio - 4,1 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio - 4 %); disgeuzija(sunki – 0,07 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 0,7 %)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispneja (sunki – 2,7 %)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3–4 laipsnio – 5,3 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 4 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 4 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 3 %)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2 %); pilvo skausmas (sunkus – 1 %); kraujavimas iš virškinimo trakto (sunkus – 0,3 %)	Ezofagitas (sunkus – 0,4 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3–4 laipsnio – 5,9 %); nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6 %)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4 %)	Artralgija	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5 %); astenija (sunki – 11,2 %); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija; krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4 %)	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4 %); 3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2 %)	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

Yra duomenų apie 100 mg/m² dozėmis monoterapijai vartojamo docetakselio neurotoksinio poveikio grįžtamumą 35,3% pacientų (jiems šis poveikis savaime praėjo per 3 mėnesius).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti: Vienu atveju pasireiškusi alopecija neprėjo iki tyrimo pabaigos. 73% odos reakcijų praėjo per 21 dieną.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Kumuliacinės dozės, kurią pasiekus tekdavo nutraukti gydymą, mediana buvo didesnė kaip 1000 mg/m², skysčių susilaikymo trukmės mediana - 16,4 savaitės (nuo 0 iki 42 savaitių). Atlikus premedikaciją, vidutinio sunkumo ir sunkus skysčių susilaikymas pasireiškė vėliau (kumuliacinės dozės mediana - 818,9 mg/m²) negu jos neatlikus (kumuliacinės dozės mediana - 489,7 mg/m²). Vis dėlto kai kuriems pacientams ši komplikacija pasireiškė pirmųjų gydymo kursų metu.

Docefrez 75 mg/m² monoterapijai

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 5 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 54,2 %); anemija (3–4 laipsnio – 10,8 %); trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7 %)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 2,5 %)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija

Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 3,3 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 1,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 0,8 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 1,7 %)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3–4 laipsnio – 0,8 %)	Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,8 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8 %); skausmas	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2 %)

Docefrez 75 mg/m² su doksorubicinu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 7,8 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 91,7 %); anemija (3–4 laipsnio – 9,4 %); febrilinė neutropenija; trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8 %)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas; aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 5 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 7,8 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,2 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 5 %); vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4 %); odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2 %); skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5 %)	3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1 %)

Docefrez 75 mg/m² su cisplatina

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 5,7 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 51,5 %); anemija (3–4 laipsnio – 6,9 %); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 2,5 %)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 2 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 0,7 %)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3–4 laipsnio – 0,7 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 9,6 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 7,6 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,4 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 2 %)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7 %); odos reakcija (3–4 laipsnio – 0,2 %)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 0,5 %)		
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	Infuzijos vietos reakcija; skausmas	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3 %)	3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3 %)

Docefrez 100 mg/m² su trastuzumabu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 32 %); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hiposteziija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; vėmimas; vidurių užkietėjimas; stomatitas dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Širdies sutrikimai

Simptominis širdies nepakankamumas pasireiškė 2,2% pacientų, kartu vartojusių docetakselį ir trastuzumabą bei 0% pacientų, vartojusių vien docetakselio. Iš pacientų, kartu vartojusių docetakselį ir trastuzumabą, 64 % anksčiau vartojo antracikliną pagalbiniam gydymui, iš vartojusių vien docetakselio – 55 %.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: vartojant trastuzumabą ir docetakselį, nustatytas stipresnis hematotoksinis poveikis negu docetakselį vartojant atskirai (3-4 laipsnio neutropenijos dažnis, remiantis NCI bendraisiais toksinio poveikio kriterijais, buvo atitinkamai 32% ir 22%). Būtina atkreipti dėmesį, jog toks poveikis tikriausiai yra nepakankamai įvertintas, kadangi vartojant vien tik docetakselio (dozė - 100 mg/m²), neutropenija pasireiškia 97% pacientų, iš jų 76% - 4 laipsnio (vertinant mažiausią kraujo ląstelių skaičių). Vartojant herceptino ir docetakselio derinį, taip pat dažniau pasireiškė febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijęs sepsis negu docetakselį vartojant atskirai (atitinkamai 23% ir 17% pacientų).

Docefrez 75 mg/m² su kapecitabinu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3–4 laipsnio – < 1 %)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 63 %); anemija (3–4 laipsnio – 10 %)	Trombocitopenija (3–4 laipsnio – 3 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 1 %); apetito sumažėjimas	Dehidracija (3–4 laipsnio – 2 %)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3–4 laipsnio – < 1 %); parestezija (3–4 laipsnio – < 1 %)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3–4 laipsnio – < 1 %); periferinė neuropatija
Akies sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3–4 laipsnio – 2 %)	Dispėja (3–4 laipsnio – 1 %); kosulys (3–4 laipsnio – < 1 %); epistaksė (3–4 laipsnio – < 1 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3–4 laipsnio – 18 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 14 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 6 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 4 %); vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 1 %); pilvo skausmas (3–4 laipsnio – 2 %); dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3–4 laipsnio – 24 %); alopecija (3–4 laipsnio – 6 %); nagų pažeidimai (3–4 laipsnio – 2 %)	Dermatitas; eriteminis išbėrimas (3–4 laipsnio – < 1 %); nagų spalvos pokytis; onicholizė (3–4 laipsnio – 1 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3–4 laipsnio – 2 %); artralgija (3–4 laipsnio – 1 %)	Galūnių skausmas (3–4 laipsnio – < 1 %); Nugaros skausmas (3–4 laipsnio – 1 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3–4 laipsnio – 3 %); pireksija (3–4 laipsnio – 1 %); nuovargis arba silpnumas (3–4 laipsnio – 5 %); periferinė edema (3–4 laipsnio – 1 %)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9 %)

Docefrez 75 mg/m² su prednizonu arba prednizolonu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 3,3 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 32 %); anemija (3–4 laipsnio – 4,9 %)	Trombocitopenija (3–4 laipsnio – 0,6 %) febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,2 %); disgeuzija (3–4 laipsnio – 0 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3–4 laipsnio – 0 %); dispnėja (3–4 laipsnio – 0,6 %); kosulys (3–4 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 2,4 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 1,2 %); Stomatitas arba faringitas (3–4 laipsnio – 0,9 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3–4 laipsnio – 0,3%); mialgija (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3–4 laipsnio – 3,9 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6 %)	

Pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu pagalbinis gydymas docetakselio 75 mg/m² kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidu – bendri duomenys.

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,7 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 3 %) Neutropenija (3-4 laipsnio – 59,2 %) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 1,6 %) Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio: nenustatyta)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3–4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3–4 laipsnio – 0,4 %)	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio <0,1%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Nervų sistemos sutrikimai

Nustatyta, kad periferinė sensorinė neuropatija išliko stebėjimo laikotarpiu 12 iš 83 pacientų, kuriems periferinė sensorinė neuropatija buvo chemoterapijos pabaigoje.

Širdies sutrikimai

Stebėjimo laikotarpiu stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) pasireiškė 18 iš 1276 pacientų. Į limfmazgius metastazavusio krūties vėžio tyrime (TAX316) kiekvienoje grupėje po 1 pacientą mirė nuo širdies nepakankamumo.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nustatyta, kad alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu 25 iš 736 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nustatyta, kad amenorėja išliko stebėjimo laikotarpiu 140 pacientėms iš 251 su amenorėja, kurioms ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad periferinė edema išliko stebėjimo laikotarpiu 18 iš 112 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje, o tyrimo GEICAM 9805 metu limfedema išliko 4 iš 5 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Ūminė leukemija ir mielodisplazinis sindromas

GEICAM 9805 tyrimo metu stebėjimo laikotarpiu, kurio mediana - 77 mėnesiai, ūminė leukemija pasireiškė 1 iš 532 (0,2 %) pacientų, vartojusių docetakselį, doksorubiciną ir ciklofosamidą. Tokių atvejų neregistruota pacientų, vartojusių fluoruracilą, doksorubiciną ir ciklofosamidą, grupėje. Nei vienam pacientui nebuvo diagnozuotas mielodisplazinis sindromas nei vienoje gydytų pacientų grupėje.

Toliau pateiktoje lentelėje parodyta, kad 4 laipsnio neutropenijos, febrilinės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis pacientams, kurie gydymo pradžioje profilaktikai vartojo G-KSF, kai jo vartojimas tapo privalomas TAC gydytų pacientų grupėje – GEICAM tyrimas.

Neutropeninės komplikacijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems naudojant TAC schemą profilaktikai gydymo pradžioje vartojus arba nevartojus G-KSF (GEICAM 9805 tyrimas)

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilinė neutropenija	28 (25.2)	23 (5.5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docefrez 75 mg/m² su cisplatina ir 5-fluorouracilu (skrandžio adenokarcinomai gydyti)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija; infekcija (3–4 laipsnio – 11,7 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3–4 laipsnio – 20,9 %); neutropenija (3–4 laipsnio – 83,2%); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 8,8 %); febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 1,7 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 11,7 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 8,7 %)	Galvos svaigimas (3–4 laipsnio – 2,3 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,3 %)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3–4 laipsnio – 0 %)
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 0 %)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 1,0 %)
MedDRA sistemos organų	Labai dažnos nepageidaujamos	Dažnos nepageidaujamos

klasės	reakcijos	reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3–4 laipsnio – 19,7 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 16 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 23,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 14,3 %)	Vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 1,0 %); virškinimo trakto skausmas (3–4 laipsnio – 1,0 %); ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 0,7 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 4,0 %)	Išbėrimas ir niežulys (3–4 laipsnio – 0,7 %); nagų pažeidimai (3–4 laipsnio – 0,7 %); odos eksfoliacija (3–4 laipsnio – 0 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 19,0 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 2,3 %); skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei – 1 %).	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Febrilinė neutropenija pasireiškė 17,2%, o su neutropenija susijusi infekcija - 13,5% pacientų (neatsižvelgiant, buvo vartojama G-KSF ar ne). Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4% pacientų, profilaktikai vartojusių G-KSF, ir 15,6% bei 12,9% ligonių, kuriems profilaktinis gydymas G-KSF netaikytas (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio 75 mg/m² su cisplatina ir 5-fluorouracilu (galvos ir kaklo vėžiui gydyti)

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 6,3 %); neutropeninė infekcija		
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 76,3 %); anemija (3–4 laipsnio – 9,2 %); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 5,2 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 0,6 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas; konjunktyvitas	
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3–4 laipsnio – 1,7 %)	Aritmija (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 0,6 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 4,0 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 2,9 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 0,6 %)	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 0,6 %); pilvo skausmas; dispepsija; kraujavimas iš virškinimo takto (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 10,9 %)	Odos išbėrimas; odos sausumas; odos eksfoliacija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 3,4 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 0,6 %); skysčių susilaikymas; edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

- Ivadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 3,6 %)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 83,5 %); anemija (3–4 laipsnio – 12,4 %); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 4,0 %) febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 12,0 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3–4 laipsnio – 0,4 %); periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,2 %)	Galvos svaigimas (3–4 laipsnio – 2,0 %) periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausies ir labirinto sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 2,0 %)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 13,9 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 20,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 8,4 %) viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,8 %); ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 12,0 %); vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 0,4 %)	Dispepsija (3–4 laipsnio – 0,8 %) virškinimo trakto skausmas (3–4 laipsnio – 1,2 %) kraujavimas iš virškinimo trakto (3–4 laipsnio – 0,4 %)	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 4,0 %); odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas; deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 4,0 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 3,6 %); Skysčių susilaikymas (3–4 laipsnio – 1,2 %); edema (3–4 laipsnio – 1,2%);		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis:

Gerybinės, piktybinės ir neklasifikuotos neoplazmos (tame tarpe cistos ir polipai)

Labai reti atvejai ūmios mieloidinės leukemijos ir mielodisplazinio sindromo buvo pastebėti skiriant docetakselį kartu su kitais chemoterapiniais preparatais ir / arba radioterapija.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėtas kaulų čiulpų slopinimas ir kitokių hematologinių nepageidaujamų reakcijų. Taip pat buvo pranešimų apie diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIC), dažnai kartu su sepsiu ir multiorganiniu nepakankamumu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo anafilaksinio šoko (kartais mirtino) atvejų.

Nervų sistemos sutrikimai

Vartojant docetakselį, retais atvejais ištiko traukuliai, trumpam išnyko sąmonė. Kartais šių reakcijų pasireiškia vaistinio preparato infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Gauta labai retų pranešimų apie trumpalaikius regos sutrikimus (blykčiojimas, žaibai akyse, skotomos), kurie paprastai atsirasdavo infuzijos metu ir būdavo susiję su padidėjusio jautrumo reakcijomis. Baigus infuziją, šie sutrikimai praeidavo. Aprašyta retų ašarojimo (su konjunktyvitu ar be jo) ir ašarų latakų užsikimšimo, sukėlusio per didelį ašarojimą, atvejų.

Ausies ir labirinto sutrikimai

Buvo retų ototoksinio poveikio, klausos sutrikimo ir (arba) netekimo atvejų.

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

Kraujagyslių sutrikimai

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Aprašyta retų ūminio kvėpavimo distreso sindromo, intersticinės pneumonijos ir plaučių fibrozės atvejų. Retai pacientams, kuriems tuo pačiu metu buvo taikomas spindulinis gydymas, pasireiškė radiacinis pneumonitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, virškinimo trakto perforacija, išeminis kolitas, kolitas ir neutropeninis enterokolitas. Retais atvejais pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Aprašyta labai retų hepatito atvejų. Kai kuriais jis buvo mirtinas, ypač jeigu pacientas jau anksčiau sirgo kepenų liga.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retais atvejais docetakselį vartojantiems pacientams atsirado sisteminės raudonosios vilkligės odos forma arba pūslinis išbėrimas (pvz., pasireiškė daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Kai kada tam įtakos galėjo turėti ir kiti veiksniai. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų. Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos ir plaučių edemos atvejų.

4.9 Perdozavimas

Aprašyti keli perdozavimo atvejai. Priešnuodžio perdozuotam docetakseliui nežinoma. Perdozavus šio vaisto, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje ir atidžiai stebėti gyvybines funkcijas. Perdozavus tikėtinas nepageidaujimų reiškinių paūmėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos - kaulų čiulpų slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Sužinojus apie perdozavimą, reikia nedelsiant skirti G-KSF, prireikus taikomos kitos simptominės priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - Taksanai, ATC kodas - L01CD 02.

Priešklinikinių tyrimų duomenys

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir neleidžia jiems atsiskirti. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvojo tubulino. Įtakos protofilamenų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių neturi.

Nustatyta, kad *in vitro* docetakselis suardo mikrovamzdelių tinklą, būtiną gyvybinėms ląstelės funkcijoms mitozės ir interfazės metu.

Klonogeniniais tyrimais nustatyta, kad *in vitro* docetakselis yra citotoksiškas įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms bei ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms. Ląstelėse susidaro didelė docetakselio koncentracija, šis vaistas jose išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta p-glikoproteino ekspresija (pastarąjį koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos, eksperimentais nustatytas platus šio vaisto veikimo prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus spektras.

Klinikinių tyrimų duomenys

Krūties vėžys

Docefrez derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

Pacientės sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316)

Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrinio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² doksorubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursas. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu pirmąją kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atlikta tarpinė analizė po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana - 55 mėn. Nustatyta, kad TAC grupės pacientės be ligos reiškinų išgyveno reikšmingai ilgiau negu FAC. Atkryčių po 5 metų skaičius po gydymo TAC buvo 25%, po gydymo FAC - 32%, t.y. absoliuti rizika sumažėjo 7% (p = 0,001). Bendras bent 5 metus išgyvenusių pacienčių skaičius TAC grupėje buvo 87%, FAC - 81%, t.y. absoliuti mirties rizika TAC grupėje buvo 6% mažesnė (p = 0,008). Išanalizuoti TAC gydytų pacienčių poaibiai, sudaryti pagal prospektyviniu būdu nustatytus pagrindinius prognozės kriterijus:

Pacientų grupė	Pacientų skaičius	Išgyvenimas be ligos			Bendras išgyvenimas		
		Rizikos koeficientas*	95% PI	p=	Rizikos koeficientas*	95% PI	p=
Teigiamų limfmazgių skaičius							
Iš viso	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Mažesnis už 1 rizikos koeficientas rodo, kad vartojant TAC be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis ir bendras išgyventas laikotarpis buvo ilgesni negu vartojant FAC.

Tarpinių duomenų analizė neįrodė palankaus TAC poveikio pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgiuose rasta metastazių (37 % stebėtos populiacijos). Turimais duomenimis, šioms pacientėms TAC poveikis yra silpnesnis negu toms, kurioms rasti 1-3 limfmazgiai su metastazėmis. Šioje tyrimo stadijoje atlikta analizė TAC naudos ir rizikos santykio pacientėms, kurioms rasti 4 ar daugiau limfmazgiai su metastazėmis, visiškai neįrodė.

Pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms galima chemoterapija (GEICAM 9805)

Multicentrinio, atvirojo, atsitiktinės parinkties tyrimo duomenys patvirtina docetakselio vartojimą pagalbiniam gydymui pacienčių, sergančių tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms gali būti taikoma chemoterapija. 1060 pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu su didele atkryčio rizika pagal 1998 *St.Gallen* kriterijus (naviko dydis > 2 cm ir (arba) neigiamas ER ir PR ir (arba) didelis histologinis branduolių diferenciacijos laipsnis (2 arba 3 laipsnis) ir (arba) amžius < 35 metai) buvo atsitiktinai suskirstytos ir vartojo arba docetakselio 75 mg/m², skiriamo praėjus 1 valandai po doksorubicino 50 mg/m² ir ciklofosamido 500 mg/m² vartojimo (539 pacientės TAC grupėje), arba doksorubicino 50 mg/m² skiriamo po fluorouracilo 500 mg/m² ir ciklofosamido 500 mg/m² (521 pacientė FAC grupėje). Abi gydymo schemas buvo taikomos kartą kas 3 savaites 6 gydymo kursus. docetakselio buvo suleidžiamas 1 valandos trukmės infuzijos metu, visi kiti vaistai buvo vartojami į veną pirmąją dieną kas tris savaites. Kai buvo atrinkta 230 pacienčių, TAC grupėje pradžioje buvo privaloma profilaktiškai vartoti G-KSF. 4 laipsnio neutropenijos, febrilinės neutropenijos ir su neutropeninės infekcijos dažnis buvo mažesnis pacientėms, kurios pradžioje profilaktikai vartojo G-KSF (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos kurso, abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyti ER ir PR teigiami navikai, vartojo tamoksifeną 20 mg kartą per parą 5 metus. Pagalbinis spindulinis gydymas buvo taikomas pagal dalyvaujančiose institucijose esančias gaires. Jis buvo pritaikytas 57,3 % pacienčių, kurios buvo gydytos taikant TAC schemą ir 51,2 % gydytoms taikant FAC schemą. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 77 mėnesiai. Buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26), p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

TAC gydytųjų pacienčių pogrupių, pagal prospektyviai nustatytus didžiuosius prognostinius kriterijus, analizė (žr. lentelę žemiau).

Pacienčių, sergančių į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, pagalbinio gydymo tyrimo pogrupių analizė (Visų tyrime dalyvavusių pacienčių duomenų analizė)

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0.68	0.49-0.93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0.67	0.43-1.05
≥50 metai	279	0.67	0.43-1.05
Age category 2			
<35 metai	42	0.31	0.11-0.89
≥35 metai	497	0.73	0.52-1.01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0.7	0.45-1.1
Teigiami	344	0.62	0.4-0.97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0.79	0.24-2.6
2 laipsnis	216	0.77	0.46-1.3
3 laipsnis	259	0.59	0.39-0.9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0.64	0.40-1
Pomenopauzė	254	0.72	0.47-1.12

*rizikos koeficientas (TAC/FAC) mažiau nei 1 rodo, kad gydymas TAC susijęs su ilgesniu be ligos reiškinių išgyventu laikotarpiu lyginant su gydymu FAC.

Atlikta pacienčių, kurios atitiko 2009 St. Gallen chemoterapijos kriterijus išplėstinė pogrupių analizė –(Tyrimą baigusiu pacienčių duomenų analizė) pateikta žemiau

	TAC	FAC	Rizikos koeficientas (TAC/FAC)	
Pogrupiai	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-reikšmė
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Taip	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai
 FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai
 PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai
 PR = progesterono receptoriai

^a ER/PR-neigiami arba 3 laipsnio ar naviko dydis >5 cm

Apskaičiuotas rizikos koeficientas gautas naudojantis Cox proporcinės rizikos modeliu gydymą grupę laikant faktoriumi

Monoterapija Docefrez

Atlikti du atsitiktiniai III fazės palyginamieji tyrimai su pacientėmis, sergančiomis metastazavusiu krūties vėžiu. Prieš tai 326 šiame tyrime dalyvavusioms pacientėms buvo neveiksmingas gydymas alkilnamaisiais vaistais, o 392 pacientėms – antraciklinais. Docetakselio infuzuota rekomenduojamomis dozėmis ir tvarka (100 mg/m² kas 3 savaites).

Pacientėms, kurioms gydymas alkilnamaisiais vaistais buvo neveiksmingas, palygintas docetakselio ir doksorubicino (75 mg/m² kas 3 savaites) poveikis. Docetakselis sukėlė atsaką dažniau (docetakselis - 52%, doksorubicinas - 37%, p = 0,01) ir greičiau (docetakselis - per 12 savaitių, doksorubicinas - per 23 savaites, p = 0,007), tačiau nepakeitė bendrosios išgyvenimo trukmės (docetakselis - 15 mėn., doksorubicinas - 14 mėn., p = 0,38) ir laikotarpio iki ligos progresavimo trukmės (docetakselis - 27 mėn., doksorubicinas - 23 mėn., p = 0,54). Trys docetakseliu gydytos pacientės (2%) nutraukė vaisto vartojimą dėl skysčių susilaikymo, 15 (9%) doksorubicinu gydytų pacienčių - dėl kardiotoksinio poveikio (3 pacientės mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis palygintas su mitomicino C (12 mg/m² kas 6 savaites) ir vinblastino (6 mg/m² kas 3 savaites) derinio poveikiu. Docetakselis dažniau sukėlė atsaką (33% palyginus su 12%, p < 0,0001), prailgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaitių palyginus su 11 savaitių, p = 0,0004) ir bendrąją išgyvenimo trukmę (11 mėn. palyginus su 9 mėn., p = 0,01).

Šių dvejų III fazės klinikinių tyrimų metu nustatytas docetakselio saugumo pobūdis buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviro daugelyje centrų vykusio atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu lygintas docetakselio monoterapijos bei gydymo paklitakseliu veiksmingumas pažengusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurie ankstesnio gydymo metu vartojo antraciklino. Viso 449 pacientams atsitiktiniu būdu buvo parinktas gydymas arba vien tik docetakseliu (100 mg/m² dozę infuzuojant per 1 valandą) arba vien tik paklitakseliu (175 mg/m² dozę infuzuojant per 3 valandas). Abiejų gydymų kursai kartoti kas 3 savaites.

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, p = 0,10), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; p < 0,01) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; p = 0,03). Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

Docefrez derinys su doksorubicinu

Atliktas didelės apimties atsitiktinis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios iki tol negydytu metastazavusiu krūties vėžiu. Viena tiriamųjų grupė (AT) gydyta doksorubicinu (50 mg/m²) ir docetakseliu (75 mg/m²), kita (AC) - doksorubicinu (60 mg/m²) ir ciklofosfamidu (600 mg/m²). Abiem atvejais nurodytų vaistų infuzuota pirmąją kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis negu AC (p = 0,0138). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana AT grupėje buvo 37,3 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas - 33,4-42,1 savaitės), AC grupėje - 31,9 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas - 27,4-36 savaitės).

- Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo reikšmingai didesnis negu AC ($p = 0,009$). Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo 59,3% (95% pasikliautinumo intervalas - 52,8-65,9%), AC grupėje - 46,5% (95% pasikliautinumo intervalas - 39,8-53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės tiriamosioms dažniau negu AC grupės pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (33,3% ir 10%), infekcija (8% ir 2,4%), viduriavimas (7,5% ir 1,4%), astenija (8,5% ir 2,4%), skausmas (2,8% ir 0%). Kita vertus, AC grupės tiriamosioms dažnesnė buvo sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus kardiotoksinis poveikis: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 20% ar daugiau (13,1% ir 6,1%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 30% ar daugiau (6,2% ir 1,1%). Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko septinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas). Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimų rinkiniu) gydymo bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

Docetakselis su trastuzumabu

Tirtas docetakselio ir trastuzumabo derinio poveikis pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu su HER2 hiperekspresija, kurio (metastazavusio) chemoterapija anksčiau netaikyta. 186 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 100 mg/m² docetakselio su trastuzumabu ar be jo. 60% pacienčių prieš tai taikyta pagalbinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas antraciklinas. Docetakselio ir trastuzumabo derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar anksčiau taikyta pagalbinė chemoterapija antraciklinais. Pagrindinis tyrimas, šio labai svarbaus tyrimo metu naudotas nustatymui, ar navikas HER2 teigiamas, buvo imunohistocheminis (IHC). Nedaugelis pacienčių tirtos fluorescencijos būdu *in situ* atlikus hibridizaciją (FISH). 87 % į tyrimą įtrauktų pacienčių sirgo IHC 3+ naviku, 95 % – IHC 3+ ir (ar) FISH teigiamu naviku. Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami lentelėje:

Rodiklis	Docetakselis ir trastuzumabas ¹ (n = 92)	Docetakselis ¹ (n = 94)
Atsako dažnis (95% PI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
LLP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (26,8-nį)	22,1 ² (17,6-28,9)

LLP - laikotarpis iki ligos progresavimo; „nį“ rodo, kad jo trukmė negalėjo būti įvertinta arba kad laikas vertinti dar neatėjo.

¹ Skaičiuojant visas į tyrimą įtrauktas (planuotas gydyti) pacientes.

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana

Docetakselis su kapecitabinu

Daugelyje centrų atlikto atsitiktinio kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo duomenys pagrindžia docetakselio derinimą su kapecitabinu lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti po neveiksmingos citotoksinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinas. Šio tyrimo metu 255 pacientės buvo atsitiktinai parinktos vartoti docetakselį (infuzuota 75 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites) ir kapecitabiną (po 1250 mg/m² 2 kartus per parą 2 savaites paskui darant savaitės pertrauką), 256 - tik docetakselį (infuzuota 100 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites). Docetakselį ir kapecitabiną kartu vartojusios grupės pacientės išgyveno ilgiau ($p = 0,0126$).

Išgyvento laikotarpio mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 442 dienos, gydymo tik docetakseliu grupėje - 352 dienos. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinai parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 41,6%, docetakselio - 29,7% ($p = 0,0058$). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje ($p < 0,0001$). Jo mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 186 dienos, docetakselio - 128 dienos.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija (su radioterapija arba be jos)

Su jau gydytais pacientais atliktas III fazės tyrimas parodė, kad, vartojant docetakselį 75 mg/m^2 dozėmis, laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis negu apsiribojus geriausia palaikomąja priežiūra (laikotarpis iki ligos progresavimo truko atitinkamai 12,3 ir 7 savaites). Vienerius metus išgyvenusių pacientų skaičius docetakselio grupėje taip pat buvo reikšmingai didesnis (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, vartojant docetakselį 75 mg/m^2 dozėmis, mažiau reikėjo morfino grupės analgetikų ($p < 0,01$), nemorfininių analgetikų ($p < 0,01$), kitų su liga susijusių vaistų ($p < 0,06$) ir radioterapijos ($p < 0,01$) (palyginus su pacientais, turėjusiais geriausią palaikomąją priežiūrą).

Bendras atsako dažnis, skaičiuojant pacientus, kurių būklė buvo galima įvertinti, buvo 6,8%, atsako trukmės mediana - 26,1 savaitė.

Docefrez derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m^2 docetakselio (infuzijos trukmė - 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m^2 cisplatinos (infuzijos trukmė - 30-60 min.), kas 3 savaites (Tcis); 2) 75 mg/m^2 docetakselio (infuzijos trukmė - 1 val.) kartu su karbolatina [plotas po kreive (AUC) - $6 \text{ mg/ml} \times \text{min.}$, infuzijos trukmė - 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m^2 vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m^2 cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites (Vcis).

Išgyvenimo trukmės, laikotarpio iki ligos progresavimo medianos, ir atsako dažnio duomenys, nustatyti dvejose tyrimo grupėse, pateikiami lentelėje:

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinė analizė
Bendras išgyvenamumas (pagrindinis rodiklis)			
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	11,3	10,1	Santykinė rizika 1,122 (97,2% PI: 0,937;1,342)*
1 metus išgyvenę pacientai (%)	46	41	Su gydymu susijęs skirtumas 5,4% (95% PI: -1,1; 12,0)*
2 metus išgyvenę pacientai (%)	21	14	Su gydymu susijęs skirtumas 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Santykinė rizika - 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Su gydymu susijęs skirtumas 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

*: Koreguota daugeliui lyginimų ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydymo regionui), remiantis pacientų populiacijos, kurios stebėjimo duomenis galima įvertinti, duomenimis.

Antriniai rodikliai buvo skausmo, bendros gyvenimo kokybės (*EuroQoL-5D*), įvertinimo pagal plaučių vėžio simptomų skalę ir būklės pagal *Karnofsky* skalę pokyčiai. Gydymo veiksmingumo vertinimas pagal šiuos rodiklius patvirtino pagrindinio rodiklio duomenis.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei ne mažesnio docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo palyginus su vinorelbino ir cisplatinės deriniu.

Prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas hormonams atsparių metastazavusių prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrinį III fazės tyrimą. Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS \geq 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

- docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų;
- docetakselio 30 mg/m² kas savaitę pirmas penkias 6 savaitių ciklo savaites, 5 ciklus;
- mitoksantronas 12 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų.

Visų 3 grupių pacientai kartu vartojo po 5 mg prednizono ar prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Docetakselį kas 3 savaites vartojusių pacientų bendra išgyvento laikotarpio trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu vartojusių mitoksantroną. Docetakselį kas savaitę vartojusių pacientų išgyventas laikotarpis nebuvo statistiškai reikšmingai ilgesnis negu kontrolinės mitoksantrono grupės. Gydymo veiksmingumo kriterijai, lyginant docetakselio grupes su kontroline, apibendrinti lentelėje:

Gydymo veiksmingumo kriterijus	Docetakselis kas 3 savaites	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaites
Pacientų skaičius	335	334	337
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	18,9	17,4	16,5
95% PI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Santykinė rizika	0,761	0,912	--
95% PI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p reikšmė †*	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius PSA**	291	282	300
atsako dažnis (%)	45,4	47,9	31,7
95% PI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p reikšmė*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius Skausmo	153	154	157
atsako dažnis (%)	34,6	31,2	21,7
95% PI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p reikšmė*	0,0107	0,0798	--
Pacientų skaičius Naviko	141	134	137
atsako dažnis (%)	12,1	8,2	6,6
95% PI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p reikšmė *	0,1112	0,5853	--

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA - prostatai specifinis antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę vartojamo docetakselio saugumas buvo šiek tiek geresnis, nei docetakselio infuzuojant kas 3 savaites, tikėtina, kad kai kuriems pacientams gali būti naudinga docetakselio vartoti kas savaitę.

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

Skrandžio adenokarcinoma

Buvo atliktas daugiacentris atviras atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu vertintas pacientų, kurie sirgo metastazavusia skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma, ir kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau netaikyta, gydymo docetakseliu veiksmingumas bei saugumas. Viso 445 pacientai, kurių KPS buvo > 70, gydyti arba docetakseliu (T) (75 mg/m² 1 parą), cisplatina (C) (75 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (F) (750 mg/m² per parą 5 dienas), arba cisplatina (100 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (1000 mg/m² per parą 5 dienas). Gydymo ciklo trukmė TCF grupėje buvo 3 savaitės, CF grupėje - 4 savaitės. TCF grupėje pacientui skirtų gydymo ciklų mediana buvo 6 (1-16), o CF grupėje 4 (1-12). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *Time to progression* (TTP)). TCF grupės gydymo rezultatai buvo geresni: progresavimo pavojus sumažėjo 32,1% o TTP buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0004). Bendras išgyvenamumas TCF grupėje buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0201), mirties pavojus sumažėjo 22,7%. Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus

Vertinamoji baigtis	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 metų įvertis (%)	18,4	8,8
Rizikos koeficientas (95% PI) *p reikšmė	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Bendras atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė	0,0106	
Ligos progresavimas kaip geriausias bendras atsako dažnis (%)	16,7	25,9

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

Pogrūpių (pacientus skirstant pagal amžių, lytį ar rasę) analizė patvirtino pastovų TCF pranašumą prieš CF.

Papildomos išgyvenamumo analizės (stebėjimo mediana - 41,6 mėnesio) metu tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, tačiau visada TCF grupės gydymo rezultatai buvo palankesni, o 18 - 30 stebėjimo mėnesiais TCF pranašumas prieš CF buvo akivaizdus.

Gyvenimo kokybės bei klinikinio poveikio analizė parodė pastovų TCF pranašumą. TCF grupės pacientams laikotarpis iki bendros sveikatos būklės pablogėjimo (vertinant remtasi QLQ- C30 klausimynu) buvo 5% ilgesnis (p = 0,0121), o laikotarpis iki būklės pablogėjimo, vertinat pagal *Karnofsky* skalę, irgi buvo ilgesnis (p = 0,0088) (lyginta su CF grupės pacientais).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX323)

Docefrez veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiui (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX_323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docefrez grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo ≥ 25%) toki gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT).

Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija (≥ 25% sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 - 2,0 kartą per parą 5

dienas per savaitę, suminė dozė 66 - 70 Gy) arba taikyta pagreitinto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreitintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą - 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradedama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, $p = 0,0042$ (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesio). Mirties pavojus sumažėjo 28% ($p = 0,0128$). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam neoperuojamam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (Intent-to-Treat analizė):

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Docetakselis + cisplatinos + 5-FU pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

*Cox modelis (atsižvelgiant į pirminio auglio vietą, T ir N klinikinės stadijos ir *PSWHO*)

** *Logrank* testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

TCF grupės pacientams reikšmingai mažiau nei PF grupės ligoniams sumažėjo bendros sveikatos būklės įvertinimas ($p = 0,01$, naudota EORTC QLQ-C30 skalė).

Klinikinio poveikio parametrai

TPF grupės pacientų aktyvumo vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimas buvo reikšmingai geresnis nei PF grupės ligoniams.

TPF grupėje laikotarpio iki pirmojo pablogėjimo (vertinant aktyvumo būklę pagal PSO kriterijus) mediana buvo reikšmingai ilgesnė nei PF grupėje. Skausmo intensyvumas sumažėjo abejose gydymo grupėse, tai rodė gerą skausmo kontrolę.

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX324) Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX_324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrime dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT).

Baigus įvadinę chemoterapiją, mažiausiai po 3 savaitių, bet daugiausiai po 8 savaitių po paskutinio kurso pradžios (t. y. laikotarpiu nuo 22 iki 56 paskutinio kurso dienos) abiejų gydymo grupių pacientams 7 savaites taikytas gydymas pagal CRT schemą. Gydymo spinduliais metu kas savaitę per vieną valandą būdavo sulašinama karboplatinis (AUC 1,5) (buvo sulašinama daugiausiai 7 dozės). Buvo naudojama megavoltinė įranga, spinduliuota frakcijomis kartą per parą (2 Gy per parą, 5 dienas per savaitę, 7 savaites, suminė dozė 70-72 Gy). Baigus CRT, pirminė ligos vieta ir (arba) kaklas bet kuriuo metu galėjo būti operuojami. Visi docetakselio grupės pacientai profilaktikai vartojo antibiotikų. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis bendras išgyvenamumas (BI) buvo reikšmingai ilgesnis docetakselio vartojusių pacientų grupėje (*log-rank* testas, $p = 0,0058$) nei PF grupėje (BI mediana atitinkamai 70,6 ir 30,1 mėnesio), o mirties pavojus, palyginti su PF grupės pacientais, sumažėjo 30% (rizikos koeficientas (RK) = 0,70, 95% pasikliautinieji intervalai (PI) = 0,54-0,90) (stebėjimo mediana buvo 41,9 mėnesio). Vertinant poveikį antrinei vertinamajai baigčiai (PLBLP) nustatyta, kad 29% sumažėjo ligos progresavimo ir mirties rizika, o PLBLP mediana pailgėjo 22 mėnesiais (35,5 mėnesio TPF grupėje ir 13,1 mėnesio PF grupėje). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RK 0,71; 95% PI 0,56-0,90; *log-rank* testo $p = 0,004$). Duomenys apie veiksmingumą apibendrinti žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (Intent-to-Treat analizė)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Bendro išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	70,6 (49,0-DN)	30,1 (20,9-51,5)
Rizikos koeficientas (95 % PI) * p reikšmė	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PLBLP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	35,5 (19,3- DN)	13,1 (10,6 - 20,2)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Geriausias bendras atsako (CR + PR) dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Geriausias bendras atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- radioterapija] dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Docetakselio +cisplatinos + fluorouracilo pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

* *Nekoreguotas logrank* testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniams palyginimams

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus, nepritaikytas daugybiniams palyginimams

DN - duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaisto 20-115 mg/m² dozėmis. Šio vaisto farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir 11,1 val. Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartmento į kraują. Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC - 4,6 val. x μ g/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas - 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris - 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Su trimis vėžiu sergančiais pacientais atliktas ¹⁴C-docetakselio kinetikos tyrimas. Docetakselis per 7 dienas pasišalino su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinės butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo (šlapime ir išmatose rasta atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo). Maždaug 80% išmatose rasto radioaktyvumo pasišalino per pirmąsias 48 val. (tai buvo vienas pagrindinis neaktyvus metabolitas, trys mažiau svarbūs neaktyvūs metabolitai ir labai nedidelis nepakitusio vaistinio preparato kiekis).

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties. 23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės - 2,5 karto arba daugiau).

Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių). Lengvas ar vidutinio laipsnio skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo, o duomenų apie sunkaus laipsnio skysčių susilaikymo įtaką nėra.

Kartu vartojamas docetakselis neveikia doksorubicino klirenso ir doksorubicino metabolito – doksorubicinolio koncentracijos plazmoje. Kartu vartojami docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeičia.

I fazės metu tirtas kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Kapecitabino įtakos docetakselio farmakokinetikai (didžiausiai koncentracijai ir AUC) nenustatyta. Taip pat nenustatyta docetakselio įtakos pagrindinio kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikai.

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas buvo panašus į nustatytą jį vartojant atskirai. Cisplatinos, pavartotos tuoj po docetakselio infuzijos, farmakokinetikos pobūdis yra panašus kaip vartojamos atskirai.

12 pacientų standžių navikų gydymui vartoti docetakselis, cisplatina ir 5-fluorouracilas poveikio vienas kito farmakokinetikai nedarė.

Tirta prednizono, vartojamo kartu su įprastinei premedikacijai skiriamu deksametasonu, įtaka docetakselio farmakokinetikai 42 pacientų organizme. Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių K1) ląstelėmis *in vitro* bei mikrobranduolių testas su pelėmis *in vivo* parodė docetakselio mutageninį poveikį. Ames testas ir kiniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelių HGPRT geno mutacijos testas mutageninio poveikio neparodė. Gauti rezultatai atitinka turimą informaciją apie docetakselio farmakologinį poveikį.

Tiriant docetakselio toksiškumą nustatytas nepageidaujamas poveikis graužikų sėklidėms rodo, kad šis vaistas gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tirpiklis

Bevandenis etanolis,
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

Nenaudoti polivinilchlorido (PVC) turinčios įrangos ar prietaiso. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčia įranga ar prietaisais.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukas

24 mėnesiai

Paruoštas tirpalas

Paruoštame tirpale yra 24 mg/ml docetakselio. Paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

Paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išsilaiko 8 val., kai jis laikomas nuo 2°C iki 8°C temperatūroje arba žemesnėje kaip 25°C temperatūroje, o galutinio infuzinio tirpalo – 4 val., kai laikoma žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus iškart, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, bet nereikėtų laikyti ilgiau nei 24 val. laikant nuo 2 iki 8°C temperatūroje, nebent jis buvo ruošiamas ir toliau atskiestas kontroliuojamos ir patikrintos aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C - 8 °C).

Neužšaldyti.

Buteliuką laikyti pakuotėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Docefrez 20 mg/0,5 ml milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

Miltelių buteliukas: 5 ml tūrio skaidraus I tipo stiklo buteliukas su pilku bromobutilo gumos kamštelio, kuris uždengtas tamsiai žaliu nuplėšiamu aliuminio gaubtelio.

Tirpiklio buteliukas: 1 ml tūrio skaidraus I tipo stiklo buteliukas su pilku bromobutilo gumos kamštelio, kuris uždengtas tamsiai mėlynu nuplėšiamu aliuminio gaubtelio.

Pakuotėje yra:

- 1 dozės miltelių buteliukas su 20 mg docetakselio kiekiu (ir 22 % papildymas: 24,4 mg), ir
- 1 dozės tirpiklio buteliukas su 1 ml tirpalo, skirto Docefrez

Papildymai pridedami siekiant užtikrinti, kad atskiedus preparatą visu pateikto tirpiklio buteliuko turiniu, minimaliame paruošto koncentrato tūryje, kurį bus galima ištraukti iš buteliuko, bus atitinkamai 20 mg arba 80 mg docetakselio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Docetakselis yra preparatas nuo navikų, ir docetakselio (kaip ir kitų galbūt citotoksinių junginių) tirpalus reikia ruošti atsargiai. Ruošiant preparatą reikia laikytis tinkamų sterilių sąlygų.

Jei docetakselio miltelių, paruošto koncentrato ar infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei docetakselio miltelių, paruošto koncentrato ar infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti paruoštą koncentratą ir infuzinį tirpalą. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Nenaudoti polivinilchlorido (PVC) turinčios įrangos ar prietaiso. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčia įranga ar prietaisais.

Docefrez milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui vartotinas tik vieną kartą.

Tirpalo ruošimo instrukcija

Gali reikėti kelių buteliukų, kad būtų gauta pacientui reikiama dozė. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio dozei pagaminti reikia vienos 80 mg pakuotės ir trijų 20 mg pakuočių. Reikiamą Docefrez miltelių buteliukų kiekį reikia palaikyti kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) 5 min.

Naudojant švirkštą su adata ištraukiamas visas reikiamo Docefrez skirto tirpiklio turinys ir sušvirkščiamas į atitinkamus Docefrez miltelių buteliukus.

Gerai sukratykite, kad milteliai visiškai ištirtų (milteliai ištirps per mažiau nei 90 sekundžių).

Paruoštame tirpale yra 24 mg/ml docetakselio. Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Infuzinio tirpalo ruošimas

Paruošus mišinį, kiekviename buteliuke yra 0,84 ml išgaunamo koncentrato, t.y. apytiksliai 20 mg docetakselio. Graduotais švirkštais su adatomis ištraukiamas (iš atitinkamo buteliukų skaičiaus) koncentrato tūris (24,4 mg/ml docetakselio), atitinkantis pacientui reikiamą dozę (mg).

Šis koncentrato tūris sušvirkščiamas į 250 ml infuzinį maišelį arba butelį, kuriame yra 50 mg/ml (5%) gliukozės arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalas infuzijoms.

Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis infuzinio tirpiklio tūris, kad galutiniame infuziniame tirpale docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukiojant rankose.

Vartojimo būdas

Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Sterilėmis sąlygomis jis infuzuojamas per 1 val. kambario temperatūroje ir įprastoje šviesoje.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nyderlandai

Tel. +31-23-5685501

Faks. +31-23-5685505

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/630/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO (ATNAUJINIMO) DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 10 gegužė 2010

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį gaminį pateikta Europos vaistų agentūros (EMA) svetainėje adresu <http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename vienos dozės buteliuke su milteliais yra 80 mg bevandenio docetakselio. Paruošus tirpalą, 1 ml koncentrato yra 24 mg docetakselio.

Pagalbinės medžiagos: tirpiklyje yra 35,4 % (m/m) etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui.

Balti liofilizuoti milteliai.

Tirpiklis yra klampus, skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Docefrez vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų pagalbiniam gydymui pacientams, sergančioms:

- tinkamu operuoti krūties vėžiu, metastazavusiu į limfmazgius;
- tinkamu operuoti krūties vėžiu, nemetastazavusiu į limfmazgius.

Pacientams, sergančioms tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, pagalbinis gydymas gali būti taikomas tik tuo atveju, jei pagal tarptautinius ankstyvo krūties vėžio pradinio gydymo kriterijus, šioms pacientėms galima chemoterapija (žr. 5.1 skyrių).

Docefrez kartu su doksorubicinu gydomas pacientės, kurių krūties vėžys yra lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs ir kurios anksčiau nuo šios ligos nebuvo gydytos citotoksiniiais vaistais.

Docefrez vartojamas lokaliai progresavusio (t. y. lokaliai išplitusio) ar metastazavusio krūties vėžio monoterapijai, jei citotoksinė chemoterapija, kurioje buvo antraciklinas arba alkilnamasis vaistas, buvo neveiksminga.

Docefrez kartu su trastuzumabu gydomas metastazavęs krūties vėžys, jei nustatyta naviko HER2 hiperekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Docefrez kartu su kapecitabinu gydomas lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs krūties vėžys, jei citotoksinė chemoterapija, kurioje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Docefrez gydomas lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, jei ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Docefrez kartu su cisplatina gydomi pacientai, kurių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys yra neoperuotinas, lokaliai progresavęs (t. y. lokaliai išplitęs) ar metastazavęs ir kuriems šios ligos chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Prostatos vėžys

Docetakseliu kartu su prednizonu ar prednizolonu gydomas hormonams atsparus metastazavęs prostatos vėžys.

Skrandžio adenokarcinoma

Docefrez kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu gydomi pacientai, kurių skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, metastazavo ir kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Docefrez kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu pradedamas gydyti lokaliai pažengęs galvos ir kaklo plokščialąstelinis vėžys.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakselį galima vartoti tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose, prižiūrint gydytojui – kvalifikuotam chemoterapijos nuo vėžio specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Rekomenduojama dozė:

Jeigu nėra kontraindikacijų, gydant krūties, nesmulkiųjų ląstelių plaučių, skrandžio, galvos ar kaklo vėžį, galima atlikti premedikaciją: 3 dienas duodama gerti kortikosteroido, pvz., deksametazono 16 mg per parą (pvz., 2 kartus po 8 mg). Deksametazonas pradedamas vartoti likus dienai iki docetakselio vartojimo (žr. 4.4 skyrių). Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti G-KSF.

Gydant prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama duoti gerti 8 mg deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, atsižvelgiant į tai, kad kartu vartojamas prednizonas arba prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio infuzuojama 1 valandos trukmės infuzija kas 3 savaites.

Krūties vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė tinkamo operuoti į limfmazgius metastazavusio ir į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio pagalbiniam gydymui – 75 mg/m². Ji infuzuojama 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido, kas 3 savaites, iš viso 6 kursus (TAC gydymo planas) (taip pat žr. „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti rekomenduojama docetakselio dozė monoterapijai – 100 mg/m². Pirmosios eilės gydymui 75 mg/m² docetakselio derinama su 50 mg/m² doksorubicino.

Rekomenduojama docetakselio kartu vartojant trastuzumabą dozė – 100 mg/m² kas 3 savaites (trastuzumabo vartojama kas savaitę). Pagrindinio tyrimo metu pirmoji docetakselio infuzija pradėta kitą dieną po pirmosios trastuzumabo dozės. Kitos docetakselio dozės infuzuotos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jei ankstesnę trastuzumabo dozę pacientė toleravo gerai. Kaip dozuoti ir vartoti trastuzumabą, nurodyta šio preparato charakteristikų santraukoje.

Rekomenduojama docetakselio kartu vartojant kapecitabiną dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites. Kapecitabino vartojama po 1250 mg/m² 2 kartus per parą (per 30 min. po valgio) 2 savaites, po

kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozę pagal kūno paviršiaus plotą, nurodyta šio preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pacientams, kurie serga nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu ir kuriems anksčiau chemoterapija nebuvo taikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (šio preparato infuzijos trukmė 30–60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m². Taip pat duodama gerti 2 kartus per parą po 5 mg prednizono arba prednizolono be pertraukų (žr. 5.1 skyrių).

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 1–3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė – 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos).

Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo ir sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Prieš cisplatinos infuziją ir po jos pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo ir sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Siekiant sumažinti toksinio poveikio kraujui riziką, galima skirti profilaktinį gydymą G-KSF. TAX 323 bei TAX 324 tyrimų metu visi docetakseliu gydyti pacientai profilaktiškai vartojo antibiotikų.

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)
Įvadinis neoperuojamo lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymas: rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė – 750 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 4 kartus. Po chemoterapijos būtinas gydymas spinduliais.
- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija ir gydoma spinduliais (TAX 324)
Įvadinis lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymas (jei rezekcija techniškai neįmanoma, pagijimo po chirurginio gydymo tikimybė maža ir siekiama išsaugoti organus): rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.–3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1–4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė – 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija ir gydymas spinduliais.

Informacijos apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą pateikta atitinkamoje preparatų charakteristikų santraukoje.

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1500/mm³ arba didesnis.

Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje

100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² – 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms taikomas pagalbinis krūties vėžio gydymas docetakseliu, dokсорubucinu ir ciklofosfamidu (TAC), reikia spręsti dėl G-KSF profilaktinio vartojimo gydymo pradžioje. Pacientėms, kurioms pasireiškia febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusios infekcijos, visų vėlesnių kursų metu docetakselio dozę reikia sumažinti iki 60 mg/m² (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pasireiškus 3-4 laipsnio stomatitui, dozę reikia sumažinti, paliekant 60 mg/m².

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25 000/mm³ skaičiaus, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama taip, kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

- Kapecitabino charakteristikų santraukoje nurodyta, kaip koreguoti kartu su docetakseliu vartojamo kapecitabino dozę.
- Pirmą kartą pasireiškus 2 laipsnio toksiniam poveikiui, kuris išlieka iki kito docetakselio ir kapecitabino derinio vartojimo kurso, vaisto vartojimas atidedamas, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0–1 laipsnio, o paskui vartojama tokia pati dozė kaip iš pradžių.
- Antrą kartą pasireiškus 2 laipsnio toksiniam poveikiui arba pirmą kartą pasireiškus 3 laipsnio toksiniam poveikiui (bet kada gydymo kurso metu), vaisto vartojimas atidedamas, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0–1 laipsnio, o paskui docetakselio vartojamas 55 mg/m² dozėmis.
- Atsinaujinus minėtam toksiniam poveikiui arba pirmą kartą pasireiškus 4 laipsnio toksiniam poveikiui, docetakselio vartojimą reikia nutraukti.

Trastuzumabo charakteristikų santraukoje nurodyta, kaip koreguoti šio preparato dozę.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Jei ir toliau kartojasi komplikuotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m². Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Tolesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis taps > 1500 ląstelių/mm³, o trombocitų skaičius > 100 000 ląstelių /mm³. Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Žemiau pateiktos dozės koregavimo rekomendacijos, jei docetakseliu ir cisplatiną bei 5-fluorouracilą (5-FU) gydomam pacientui pasireiškia toksinis poveikis:

Toksinis poveikis	Dozės koregavimas
3 laipsnio viduriavimas	Pirmasis epizodas: 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.
4 laipsnio viduriavimas	Pirmasis epizodas: docetakselio ir 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: nutraukti gydymą.
3 laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmasis epizodas: 5-FU dozę mažinti 20 %. Antrasis epizodas: nutraukti tik 5-FU vartojimą visų kitų ciklų metu. Trečiasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.
4 laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmasis epizodas: nutraukti tik 5-FU vartojimą visų kitų ciklų metu. Antrasis epizodas: docetakselio dozę mažinti 20 %.

Kaip koreguoti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką.

Pagrindinių PGKV tyrimų metu pacientams, kuriems atsirado neutropenija su komplikacijomis, įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją, visų vėlesnių kursų metu rekomenduota vartoti G-KSF profilaktikai (pvz., 6–15 kurso dienomis).

Ypatingos pacientų grupės:

Sergantiems kepenų nepakankamumu

Jei transaminazių [ALT ir (arba) AST] koncentracija yra daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, rekomenduojama dozė, remiantis 100 mg/m² dozėmis monoterapijai vartojamo docetakselio farmakokinetikos duomenimis, – 75 mg/m² (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Jei bilirubino koncentracija serume didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, nėra galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina.

Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakseliu, cisplatina ir 5-fluorouracilu; nėra galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Nėra duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais, esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams.

Vaikai

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas gydant 1 mėnesio ir jaunesnius nei 18 metų vaikus, sergančius nosiaryklės karcinoma, nenustatytas.

Docetakselio vartojimas vaikams, kurie sirgtų krūties vėžiu, plaučių nesmulkiająstelinio vėžiu, prostatos vėžiu, skrandžio karcinoma, galvos ir kaklo vėžiu, neaktualus, išskyrus II arba III tipo mažiau diferencijuotą nosiaryklės karcinomą.

Senyviems žmonėms

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip senyviems pacientams vartoti šio vaisto.

60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinė kapecitabino, derinamo su docetakseliu, dozė yra 75 % įprastos dozės (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Mažesnis kaip 1500/mm³ neutrofilų skaičius iki gydymo.

Sunkus kepenų nepakankamumas (nėra duomenų apie šia liga sergančių pacientų docetakselio vartojimą, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant docetakselio, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį ar nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti likus dienai iki docetakselio vartojimo pradėta premedikacija geriamuoju kortikosteroidu (jeigu nėra kontraindikacijų), pvz., 3 dienas duodama po 16 mg (pvz., 2 kartus po 8 mg) deksametazono. Gydant prostatos vėžį premedikacijai

duodama gerti 8 mg deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Dažniausias docetakselio šalutinis poveikis – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų visą kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

Jei, gydant docetakseliu, pasireiškė sunki neutropenija (7 dienas arba ilgiau neutrofilų skaičius buvo mažesnis kaip $500/\text{mm}^3$), vėlesnių gydymo kursų metu rekomenduojama infuzuoti mažesnę šio vaisto dozę arba imtis simptominių priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Jei pacientams, kurie docetakselio vartojo kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (TCF), būdavo skiriamas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija bei su neutropenija susijusių infekcijų pasireiškėdavo rečiau. Kad sumažėtų komplikuotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina profilaktika G-KSF. Pacientus, gydomus pagal TCF schemą, būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jei pacientams, vartojantiems docetakselį kartu su doksorubicinu ir ciklofosamidu (TAC), gydymo pradžioje buvo skiriamas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ir/ar su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškėdavo rečiau. Kad sumažėtų komplikuotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurie gydomi naudojant TAC schemą krūties vėžio gydymui, būtina profilaktika G-KSF. Pacientus, kurie gydomi naudojant TAC schemą, būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių, šalinančių hipotenziją ir bronchų spazmą. Nereikia nutraukti infuzijos dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų). Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t. y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, negalima pakartotinai skirti docetakselio.

Odos reakcijos

Buvo atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Nustačius sunkų skysčių susilaikymą (pvz., pleuros efuziją, perikardo efuziją arba ascitą), pacientą reikia atidžiai stebėti.

Sergantiems kepenų nepakankamumu

Jei docetakselio skiriama $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozėmis monoterapijai pacientui, kurio serume transaminazių [ALT ir (arba) AST] koncentracija yra daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, sunkių šalutinių poveikių, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), kraujavimo virškinimo trakte, dėl kurio pacientas taip pat gali mirti, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos pavojus yra didesnis. Dėl to pacientams, kurių kepenų funkcijos rodmenys

padidėję, rekomenduojama 75 mg/m² docetakselio dozė. Prieš infuzuojant pirmąją ir kiekvieną kitą docetakselio dozę, juos reikia iširti (žr. 4.2 skyrių).

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, nėra galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi , cisplatina ir 5-fluorouracilu; nėra galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Nėra duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais, esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams.

Sergantiems inkstų nepakankamumu

Nėra sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų, gydytų docetakseliu, patirties.

Nervų sistema

Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis širdžiai

Aprašyta atvejų, kai, kartu vartojant docetakselio ir trastuzumabo, pasireiškė širdies nepakankamumas, ypač po chemoterapijos, kurioje yra antraciklino (doksorubicino arba epirubicino). Širdies nepakankamumas gali būti vidutinis ar sunkus, aprašyta mirties nuo jo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Svarstant, ar tikslinga gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš gydymą reikia iširti širdies būklę. Gydant reikia nuolat (pvz., kas 3 mėn.) stebėti širdies funkcijos tyrimus, nes tada galima pastebėti jos sutrikimus. Išsamesnė informacija pateikta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Kitos atsargumo priemonės

Gydant tiek vyrams, tiek moterims reikia naudoti kontracepcijos priemones, o vyrams ir toliau naudoti ne trumpiau nei 6 mėnesius (žr. Skyrių 4. 6) .

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

Pasireiškus neutropenijai su komplikacijomis (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia apsisvarstyti, ar nebūtų tikslinga sumažinti dozę ir papildomai skirti G-KSF (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir skausmingumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui simptomai. Jų pasireiškus, pacientę reikia nedelsiant iširti ir atitinkamai gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas

Pacientę gydant ir vėliau ją stebint, reikia atkreipti dėmesį, ar nepasireiškė stazinio širdies nepakankamumo simptomų.

Leukemija

Reikia stebėti pacientų, vartojančių docetakselio, prieš tai gydytų doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (TAC), hematologinius rodiklius, nes gali pasireikšti mielodisplazijos rizika ar mieloidinės leukemijos pavojus.

Pacientėms, kurių keturiuose ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

Pacienčių, kurių keturiuose ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, tarpinių duomenų analizė visiškai neparodė TAC palankaus poveikio ir rizikos santykio (žr. 5.1 skyrių).

Senyvos pacientėms

Duomenų apie vyresnių kaip 70 metų pacienčių gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu nepakanka.

Iš 333 pacientų, tiriant prostatos vėžio gydymą vartojusių docetakselio kas 3 savaites, 209 buvo 65 metų ar vyresni, 68 – vyresni kaip 75 metų. Vartojant docetakselio kas 3 savaites, su juo susijusių nagų pokyčių 65 metų ir vyresniems pacientams atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. 75 metų ir vyresniems pacientams su vaistu susijęs karščiavimas, viduriavimas, anoreksija ir periferinė edema pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų.

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti Docefrez kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 pacientai – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai – 75 metų ir vyresni. Senyviems pacientams dažniau nei jaunesniems pasireiškė sunkių šalutinių reiškinių. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams. Senyvus pacientus, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina atidžiai stebėti.

Etanolis

Šiame vaistiniame preparate yra šiek tiek – iki 100 mg / vienoje dozėje – etanolio (alkoholio).

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimai *in vitro* parodė, kad docetakselio metabolizmui įtakos gali turėti kartu vartojamos medžiagos, kurios stimuliuoja ar slopina citochromą P450-3A, arba yra jo metabolizuojamos (pastarosios gali slopinti šį fermentą konkurenciniu būdu), pvz., ciklosporinas, terfenadinas, ketokonazolis, eritromicinas, troleandomicinas. Galima sąveika yra reikšminga, todėl kartu su minėtais vaistiniais preparatais docetakselis vartojamas atsargiai.

Didelė docetakselio dalis (daugiau kaip 95 %) būna prisijungusi prie plazmos baltymų. Galima docetakselio sąveika su kartu vartojamais vaistais *in vivo* formaliai netirta, tačiau medžiagos, kurios stipriai jungiasi prie plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolis ir natrio valproatas), įtakos docetakselio jungimuisi su baltymais *in vitro* neturi. Docetakselio jungimosi su baltymais neveikia ir deksametazonas. Docetakselis neturi įtakos digitoksino jungimuisi su baltymais.

Kartu vartojami docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidas vienas kito farmakokinetikos nekeičia. Ribotas kiekis duomenų, gautų vieno nekontroliuojamo tyrimo metu, rodo sąveiką tarp docetakselio ir karboplatinos: kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinos klirensas buvo maždaug 50 % didesnis už anksčiau nustatytą monoterapijos karboplatina metu.

Tirta docetakselio farmakokinetika metastazavusių prostatos vėžiu sergančių pacientų, kartu vartojančių prednizoną, organizme. CYP3A4 metabolizuoja docetakselį, o prednizonas indukuoja CYP3A4. Nenustatyta statistiškai reikšmingos prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai.

Docetakselio būtina atsargiai skirti pacientams, kurie vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., proteazės inhibitorių (ritonaviro), azolo grupės vaistinių preparatų (pvz., ketokonazolo ar

itrakonazolo). Sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo ketokonazolo ir docetakselio vartoję pacientai, metu nustatyta, kad ketokonazolas docetakselio klirensą sumažina dvigubai, tikriausiai dėl to, kad svarbiausias (vienintelis) docetakselio metabolizmo būdas yra susijęs su CYP3A4. Gali sumažėti docetakselio toleravimas, net jei vartojama mažesnė dozė.

4.6. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms, mažina žiurkių vaisingumą. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima, nebent būtų būtina.

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija:

Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms šį vaistinį preparatą, reikia patarti nepastoti. Jei docetakselio vartojanti moteris pastoja, apie tai nedelsdama turi informuoti gydytoją.

Gydymo metu būtina naudoti efektyvų kontracepcijos būdą.

Neklinikinių studijų metu buvo pastebėtas genotoksinis docetakselio poveikis ir turi įtakos vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

Todėl docetakseliu gydomiems vyrams nepatariama apvaisinti moters 6 mėnesius po gydymo, o prieš gydymą pasitarti su specialistais dėl spermos išsaugojimo.

Žindymas:

Docetakselis yra lipofiliškas, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria į motinos pieną. Žindomam kūdikiui gali pasireikšti šalutinis poveikis, todėl docetakselio vartojančios moterys negali žindyti.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8. Šalutinis poveikis

Duomenys apie šalutinius poveikius, laikomus galbūt arba tikriausiai susijusiais su docetakselio vartojimu, gauti stebint:

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai;
- 258 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu;
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina;
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu;
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu;
- 332 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau);
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 744 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau);
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 pacientai – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau);
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartojęs docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 pacientas – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pateikiami žemiau).

Šios reakcijos apibūdintos remiantis Nacionalinio vėžio instituto nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3 laipsnis = G3; 3–4 laipsnis = G3/4; 4 laipsnis = G4) COSTART ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai ($\geq 1/100 - < 1/10$), nedažnai ($\geq 1/1000 - < 1/100$), retai ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje šalutiniai poveikiai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka.

Vartojant vien docetakselio, dažniausiai pasireiškę šalutiniai poveikiai – neutropenija, kuri būdavo laikina ir nekumuliavo (laikotarpio, po kurio neutrofilų skaičius buvo mažiausias, mediana buvo 7 dienos po vaisto vartojimo, sunkios neutropenijos (neutrofilų mažiau kaip $500/\text{mm}^3$) trukmės mediana – 7 dienos), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Vartojant docetakselio šalutiniai poveikiai gali pasunkėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių preparatų.

Docetakselio ir trastuzumabo deriniui pateikiami visų laipsnių šalutiniai poveikiai, pasireiškę $\geq 10\%$ pacienčių. Docetakselio ir trastuzumabo derinio grupėje dažniau negu docetakselio monoterapijos grupėje pasireiškė sunkių (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4 laipsnio (atitinkamai 34% ir 23%) šalutinių poveikių.

Docetakselio ir kapecitabino deriniui pateikiami dažniausi ($> 5\%$) su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, pastebėti III fazės tyrimų metu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms buvo neveik- sminga chemoterapija antraciklinu (žr. kapecitabino preparato charakteristikų santrauką).

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardyti nepageidaujamas poveikis.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidinto jautrumo reakcijos paprastai pasireiškia per kelias minutes pradėjus lašinti docetakselį. Paprastai jos būna švelnios arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai aprašomi simptomai yra raudonis, bėrimas su niežuliu arba be jo, spaudimas krūtinėje, nugaros skausmas, kvėpavimo sutrikimai ir karščiavimas ar šaltkrėtis.

Sunkios reakcijos pasireiškia hipotenzija ir / ar bronchų spazmu ar generalizuota eritema (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam periferiniam neurotoksiniam poveikiui, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengviems ir vidutinio sunkumo neurosensoriniams sutrikimams būdinga parestezija, disestezija ir skausmas (įskaitant deginimo pojūtį). Neuromotorikos sutrikimai dažniausiai pasireiškė silpnumu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą rankų ir pėdų sindromą, rečiau - rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išberdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsirasdavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais - skausmas ir onicholizė.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Reakcijos infuzijos vietoje paprastai būdavo lengvos ir pasireiškėdavo odos hiperpigmentacija, uždegimu, paraudimu ar sausumu, flebitu ar ekstravazacija, venos išsiplėtimu.

Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali išplisti (svoris gali padidėti 3 kg ar daugiau). Skysčių susilaikymo dažnis ir sunkumas kumuliuoja (žr. 4.4 skyrių).

Docefrez 100 mg/m² monoterapijai

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3–4 laipsnio – 5,7 %, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7 % lėmė mirtį)	Infekcija esant 4 laipsnio neutropenijai (3–4 laipsnio – 4,6 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4 %); anemija (3–4 laipsnio – 8,9 %); febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 5,3 %)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio - 4,1 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio - 4 %); disgeuzija(sunki – 0,07 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio - 0,7 %)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispneja (sunki – 2,7 %)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3–4 laipsnio – 5,3 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 4 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 4 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 3 %)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2 %); pilvo skausmas (sunkus – 1 %); kraujavimas iš virškinimo trakto (sunkus – 0,3 %)	Ezofagitas (sunkus – 0,4 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3–4 laipsnio – 5,9 %); nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6 %)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4 %)	Artralgija	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5 %); astenija (sunki – 11,2 %); skausmas	Infuzijos vietos reakcija; krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4 %)	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4 %); 3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2 %)	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

Yra duomenų apie 100 mg/m² dozėmis monoterapijai vartojamo docetakselio neurotoksinio poveikio grįžtamumą 35,3% pacientų (jiems šis poveikis savaime praėjo per 3 mėnesius).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti: Vienu atveju pasireiškusi alopecija nepraejo iki tyrimo pabaigos. 73% odos reakcijų praėjo per 21 dieną.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Kumuliacinės dozės, kurią pasiekus tekdavo nutraukti gydymą, mediana buvo didesnė kaip 1000 mg/m², skysčių susilaikymo trukmės mediana - 16,4 savaitės (nuo 0 iki 42 savaičių). Atlikus premedikaciją, vidutinio sunkumo ir sunkus skysčių susilaikymas pasireiškė vėliau (kumuliacinės dozės mediana - 818,9 mg/m²) negu jos neatlikus (kumuliacinės dozės mediana - 489,7 mg/m²). Vis dėlto kai kuriems pacientams ši komplikacija pasireiškė pirmųjų gydymo kursų metu.

Docefrez 75 mg/m² monoterapijai

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 5 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 54,2 %); anemija (3–4 laipsnio – 10,8 %); trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7 %)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 2,5 %)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 3,3 %); Stomatitas (3–4 laipsnio – 1,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 0,8 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 1,7 %)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3–4 laipsnio – 0,8 %)	Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,8 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8 %); skausmas	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2 %)

Docefrez 75 mg/m² su doksorubicinu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 7,8 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 91,7 %); Anemija (3–4 laipsnio – 9,4 %); febrilinė neutropenija; trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8 %)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas; aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 5 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 7,8 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,2 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 5 %); vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4 %); odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2 %); skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5 %)	3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1 %)

Docefrez 75 mg/m² su cisplatina

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 5,7 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 51,5 %); anemija (3–4 laipsnio – 6,9 %); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 2,5 %)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 2 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 0,7 %)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3–4 laipsnio – 0,7 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 9,6 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 7,6 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,4 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 2 %)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7 %); odos reakcija (3–4 laipsnio – 0,2 %)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 0,5 %)		
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1 %); 3–4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3 %)	3–4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5 %); 3–4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3 %)

Docefrez 100 mg/m² su trastuzumabu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 32 %); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipoestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; vėmimas; vidurių užkietėjimas; stomatitas dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Širdies sutrikimai

Simptominis širdies nepakankamumas pasireiškė 2,2% pacientų, kartu vartojusių docetakselį ir trastuzumabą bei 0% pacientų, vartojusių vien docetakselio. Iš pacientų, kartu vartojusių docetakselį ir trastuzumabą, 64 % anksčiau vartojo antracikliną pagalbiniam gydymui, iš vartojusių vien docetakselio – 55 %.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: vartojant trastuzumabą ir docetakselį, nustatytas stipresnis hematotoksinis poveikis negu docetakselį vartojant atskirai (3-4 laipsnio neutropenijos dažnis, remiantis NCI bendraisiais toksinio poveikio kriterijais, buvo atitinkamai 32% ir 22%). Būtina atkreipti dėmesį, jog toks poveikis tikriausiai yra nepakankamai įvertintas, kadangi vartojant vien tik docetakselio (dozė - 100 mg/m²), neutropenija pasireiškia 97% pacientų, iš jų 76% - 4 laipsnio (vertinant mažiausią kraujo ląstelių skaičių). Vartojant herceptino ir docetakselio derinį, taip pat dažniau pasireiškė febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijęs sepsis negu docetakselį vartojant atskirai (atitinkamai 23% ir 17% pacientų).

Docefrez 75 mg/m² su kapecitabinu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3–4 laipsnio – < 1 %)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 63 %); anemija (3–4 laipsnio – 10 %)	Trombocitopenija (3–4 laipsnio – 3 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 1 %); apetito sumažėjimas	Dehidracija (3–4 laipsnio – 2 %)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3–4 laipsnio – < 1 %); parestezija (3–4 laipsnio – < 1 %)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3–4 laipsnio – < 1 %); periferinė neuropatija
Akies sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3–4 laipsnio – 2 %)	Dispėja (3–4 laipsnio – 1 %); kosulys (3–4 laipsnio – < 1 %); epistaksė (3–4 laipsnio – < 1 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3–4 laipsnio – 18 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 14 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 6 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 4 %); vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 1 %); pilvo skausmas (3–4 laipsnio – 2 %); dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3–4 laipsnio – 24 %); alopecija (3–4 laipsnio – 6 %); nagų pažeidimai (3–4 laipsnio – 2 %)	Dermatitas; eriteminis išbėrimas (3–4 laipsnio – < 1%); nagų spalvos pokytis; onicholizė (3–4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3–4 laipsnio – 2 %); artralgija (3–4 laipsnio – 1 %)	Galūnių skausmas (3–4 laipsnio – < 1 %); Nugaros skausmas (3–4 laipsnio – 1 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3–4 laipsnio – 3 %); pireksija (3–4 laipsnio – 1 %); nuovargis arba silpnumas (3–4 laipsnio – 5 %); periferinė edema (3–4 laipsnio – 1 %)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3–4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9 %)

Docefrez 75 mg/m² su prednizonu arba prednizolonu

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 3,3 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 32 %); anemija (3–4 laipsnio – 4,9 %)	Trombocitopenija (3–4 laipsnio – 0,6 %) febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,2 %); disgeuzija (3–4 laipsnio – 0 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3–4 laipsnio – 0 %); dispnėja (3–4 laipsnio – 0,6 %); kosulys (3–4 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 2,4 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 1,2 %); stomatitas arba faringitas (3–4 laipsnio – 0,9 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3–4 laipsnio – 0,3%); mialgija (3–4 laipsnio – 0,3 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3–4 laipsnio – 3,9 %); skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6 %)	

Pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu pagalbinis gydymas docetakselio 75 mg/m² kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidu – bendri duomenys.

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,7 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 3 %) Neutropenija (3-4 laipsnio – 59,2 %) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 1,6 %) Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio: nenustatyta)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjuktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3–4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3–4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3–4 laipsnio – 0,4 %)	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio <0,1%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3–4 laipsnio – 0,7 %); Artralgija (3–4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Nervų sistemos sutrikimai

Nustatyta, kad periferinė sensorinė neuropatija išliko stebėjimo laikotarpiu 12 iš 83 pacientų, kuriems periferinė sensorine neuropatija buvo chemoterapijos pabaigoje.

Širdies sutrikimai

Stebėjimo laikotarpiu stazinis širdies nepakankamumas (SŠN) pasireiškė 18 iš 1276 pacientų. Į limfmazgius metastazavusio krūties vėžio tyrime (TAX316) kiekvienoje grupėje po 1 pacientą mirė nuo širdies nepakankamumo.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nustatyta, kad alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu 25 iš 736 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nustatyta, kad amenorėja išliko stebėjimo laikotarpiu 140 pacientėms iš 251 su amenorėja, kurioms ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad periferinė edema išliko stebėjimo laikotarpiu 18 iš 112 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje, o tyrimo GEICAM 9805 metu limfedema išliko 4 iš 5 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Ūminė leukemija ir mielodisplazinis sindromas

GEICAM 9805 tyrimo metu stebėjimo laikotarpiu, kurio mediana - 77 mėnesiai, ūminė leukemija pasireiškė 1 iš 532 (0,2 %) pacientų, vartojusių docetakselį, doksorubiciną ir ciklofosamidą. Tokių atvejų neregistruota pacientų, vartojusių fluoruracilą, doksorubiciną ir ciklofosamidą, grupėje. Nei vienam pacientui nebuvo diagnozuotas mielodisplazinis sindromas nei vienoje gydytų pacientų grupėje.

Toliau pateiktoje lentelėje parodyta, kad 4 laipsnio neutropenijos, febrilinės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis pacientams, kurie gydymo pradžioje profilaktikai vartojo G-KSF, kai jo vartojimas tapo privalomas TAC gydytų pacientų grupėje – GEICAM tyrimas.

Neutropeninės komplikacijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems naudojant TAC schema profilaktikai gydymo pradžioje vartojus arba nevartojus G-KSF (GEICAM 9805 tyrimas).

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilinė neutropenija	28 (25.2)	23 (5.5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docefrez 75 mg/m² su cisplatina ir 5-fluorouracilu (skrandžio adenokarcinomai gydyti)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija; infekcija (3–4 laipsnio – 11,7 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3–4 laipsnio – 20,9 %); neutropenija (3–4 laipsnio – 83,2 %); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 8,8 %); febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3–4 laipsnio – 1,7 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 11,7 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 8,7 %)	Galvos svaigimas (3–4 laipsnio – 2,3 %); periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,3 %)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3–4 laipsnio – 0 %)
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 0 %)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 1,0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3–4 laipsnio – 19,7 %); pykinimas (3–4 laipsnio – 16 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 23,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 14,3 %)	Vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 1,0 %); virškinimo trakto skausmas (3–4 laipsnio – 1,0 %); ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 0,7 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 4,0 %)	Išbėrimas ir niežulys (3–4 laipsnio – 0,7 %); nagų pažeidimai (3–4 laipsnio – 0,7 %); odos eksfoliacija (3–4 laipsnio – 0 %)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 19,0 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 2,3 %); skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei – 1 %).	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Febrilinė neutropenija pasireiškė 17,2%, o su neutropenija susijusi infekcija - 13,5% pacientų (neatsižvelgiant, buvo vartojama G-KSF ar ne). Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4% pacientų, profilaktikai vartojusių G-KSF, ir 15,6% bei 12,9% ligonių, kuriems profilaktinis gydymas G-KSF netaikytas (žr. 4.2 skyrių).

Docefrez 75 mg/m² su cisplatina ir 5-fluorouracilu (galvos ir kaklo vėžiui gydyti

- Ivadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX323)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 6,3 %); neutropeninė infekcija		
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 76,3 %); anemija (3–4 laipsnio – 9,2 %); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 5,2 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 0,6 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas; konjunktyvitas	
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3–4 laipsnio – 1,7 %)	Aritmija (3–4 laipsnio – 0,6 %)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 0,6 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 4,0 %); viduriavimas (3–4 laipsnio – 2,9 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 0,6 %)	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 0,6 %); pilvo skausmas; dispepsija; kraujavimas iš virškinimo takto (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 10,9 %)	Odos išbėrimas; odos sausumas; odos ekfoliacija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3–4 laipsnio – 0,6 %)	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 3,4 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 0,6 %); skysčių susilaikymas; edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

- Ivadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324)

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3–4 laipsnio – 3,6 %)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3–4 laipsnio – 1,2 %)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3–4 laipsnio – 83,5 %); anemija (3–4 laipsnio – 12,4 %); trombocitopenija (3–4 laipsnio – 4,0 %) febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3–4 laipsnio – 12,0 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3–4 laipsnio – 0,4 %); periferinė sensorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 1,2 %)	Galvos svaigimas (3–4 laipsnio – 2,0 %) periferinė motorinė neuropatija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausies ir labirinto sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3–4 laipsnio – 1,2 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3–4 laipsnio – 2,0 %)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3–4 laipsnio – 13,9 %); stomatitas (3–4 laipsnio – 20,7 %); vėmimas (3–4 laipsnio – 8,4 %) viduriavimas (3–4 laipsnio – 6,8 %); ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3–4 laipsnio – 12,0 %); vidurių užkietėjimas (3–4 laipsnio – 0,4 %)	Dispepsija (3–4 laipsnio – 0,8 %) virškinimo trakto skausmas (3–4 laipsnio – 1,2 %) kraujavimas iš virškinimo trakto (3–4 laipsnio – 0,4 %)	

MedDRA sistemos organų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3–4 laipsnio – 4,0 %); odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas; deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3–4 laipsnio – 0,4 %)	
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3–4 laipsnio – 4,0 %); karščiavimas (3–4 laipsnio – 3,6 %); skysčių susilaikymas (3–4 laipsnio – 1,2 %); edema (3–4 laipsnio – 1,2%);		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis:

Gerybinės, piktybinės ir neklasifikuotos neoplazmos (tame tarpe cistos ir polipai)

Labai reti atvejai ūmios mieloidinės leukemijos ir mielodisplazinio sindromo buvo pastebėti skiriant docetakselį kartu su kitais chemoterapiniais preparatais ir / arba radioterapija.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėtas kaulų čiulpų slopinimas ir kitokių hematologinių nepageidaujamų reakcijų. Taip pat buvo pranešimų apie diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIC), dažnai kartu su sepsiu ir multiorganiniu nepakankamumu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo anafilaksinio šoko (kartais mirtino) atvejų.

Nervų sistemos sutrikimai

Vartojant docetakselį, retais atvejais ištiko traukuliai, trumpam išnyko sąmonė. Kartais šių reakcijų pasireiškia vaistinio preparato infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Gauta labai retų pranešimų apie trumpalaikius regos sutrikimus (blykčiojimas, žaibai akyse, skotomos), kurie paprastai atsiradavo infuzijos metu ir būdavo susiję su padidėjusio jautrumo reakcijomis. Baigus infuziją, šie sutrikimai praeidavo. Aprašyta retų ašarojimo (su konjunktyvitu ar be jo) ir ašarų lataukų užsikimšimo, sukėlusio per didelį ašarojimą, atvejų.

Ausies ir labirinto sutrikimai

Buvo retų ototoksinio poveikio, klausos sutrikimo ir (arba) netekimo atvejų.

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

Kraujagyslių sutrikimai

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir Tarpuplaučio sutrikimai

Aprašyta retų ūminio kvėpavimo distreso sindromo, intersticinės pneumonijos ir plaučių fibrozės atvejų. Retai pacientams, kuriems tuo pačiu metu buvo taikomas spindulinis gydymas, pasireiškė radiacinis pneumonitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, virškinimo trakto perforacija, išeminis kolitas, kolitas ir neutropeninis enterokolitas. Retais atvejais pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Aprašyta labai retų hepatito atvejų. Kai kuriais jis buvo mirtinas, ypač jeigu pacientas jau anksčiau sirgo kepenų liga.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retais atvejais docetakselį vartojantiems pacientams atsirado sisteminės raudonosios vilkligės odos forma arba pūslinis išbėrimas (pvz., pasireiškė daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Kai kada tam įtakos galėjo turėti ir kiti veiksniai. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atveju.

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos ir plaučių edemos atveju.

4.9 Perdozavimas

Aprašyti keli perdozavimo atvejai. Priešnuodžio perdozuotam docetakseliui nežinoma. Perdozavus šio vaisto, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje ir atidžiai stebėti gyvybines funkcijas. Perdozavus tikėtinas nepageidaujamų reiškinių paūmėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos - kaulų čiulpų slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Sužinojus apie perdozavimą, reikia nedelsiant skirti G-KSF, prirėkus taikomos kitos simptominės priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - Taksanai, ATC kodas - L01CD 02.

Priešklinikinių tyrimų duomenys

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir neleidžia jiems atsiskirti. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvojo tubulino. Įtakos protofilamenu skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių neturi.

Nustatyta, kad *in vitro* docetakselis suardo mikrovamzdelių tinklą, būtiną gyvybinėms ląstelės funkcijoms mitozės ir interfazės metu.

Klonogeniniais tyrimais nustatyta, kad *in vitro* docetakselis yra citotoksiškas įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms bei ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms. Ląstelėse susidaro didelė docetakselio koncentracija, šis vaistas jose išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta p-glikoproteino ekspresija (pastarąjį koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos, eksperimentais nustatytas platus šio vaisto veikimo prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus spektras.

Klinikinių tyrimų duomenys

Krūties vėžys

Docefrez derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

Pacientės sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316)

Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrinio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² doksorubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursus. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu

pirmąją kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atlikta tarpinė analizė po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana - 55 mėn. Nustatyta, kad TAC grupės pacientės be ligos reiškinų išgyveno reikšmingai ilgiau negu FAC. Atkryčių po 5 metų skaičius po gydymo TAC buvo 25%, po gydymo FAC - 32%, t.y. absoliuti rizika sumažėjo 7% ($p = 0,001$). Bendras bent 5 metus išgyvenusių pacienčių skaičius TAC grupėje buvo 87%, FAC - 81%, t.y. absoliuti mirties rizika TAC grupėje buvo 6% mažesnė ($p = 0,008$). Išanalizuoti TAC gydytų pacienčių poaibiai, sudaryti pagal prospektyviniu būdu nustatytus pagrindinius prognozės kriterijus:

Pacientų grupė	Pacientų skaičius	Išgyvenimas be ligos			Bendras išgyvenimas		
		Rizikos koeficientas*	95% PI	p=	Rizikos koeficientas*	95% PI	p=
Teigiamų limfmazgių skaičius							
Iš viso	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Mažesnis už 1 rizikos koeficientas rodo, kad vartojant TAC be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis ir bendras išgyventas laikotarpis buvo ilgesni negu vartojant FAC.

Tarpinių duomenų analizė neįrodė palankaus TAC poveikio pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgiuose rasta metastazių (37 % stebėtos populiacijos). Turimais duomenimis, šioms pacientėms TAC poveikis yra silpnesnis negu toms, kurioms rasti 1-3 limfmazgiai su metastazėmis. Šioje tyrimo stadijoje atlikta analizė TAC naudos ir rizikos santykio pacientėms, kurioms rasti 4 ar daugiau limfmazgiai su metastazėmis, visiškai neįrodė.

Pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms galima chemoterapija (GEICAM 9805)

Multicentrinio, atvirojo, atsitiktinės parinkties tyrimo duomenys patvirtina docetakselio vartojimą pagalbiniam gydymui pacienčių, sergančių tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms gali būti taikoma chemoterapija. 1060 pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu su didele atkryčio rizika pagal 1998 *St. Gallen* kriterijus (naviko dydis > 2 cm ir (arba) neigiamas ER ir PR ir (arba) didelis histologinis branduolių diferenciacijos laipsnis (2 arba 3 laipsnis) ir (arba) amžius < 35 metai) buvo atsitiktinai suskirstytos ir vartojo arba docetakselio 75 mg/m², skiriamo praėjus 1 valandai po doksorubicino 50 mg/m² ir ciklofosamido 500 mg/m² vartojimo (539 pacientės TAC grupėje), arba doksorubicino 50 mg/m² skiriamo po fluorouracilo 500 mg/m² ir ciklofosamido 500 mg/m² (521 pacientė FAC grupėje). Abi gydymo schemas buvo taikomos kartą kas 3 savaites 6 gydymo kursais. docetakselio buvo suleidžiamas 1 valandos trukmės infuzijos metu, visi kiti vaistai buvo vartojami į veną pirmąją dieną kas tris savaites. Kai buvo atrinkta 230 pacienčių, TAC grupėje pradžioje buvo privaloma profilaktiškai vartoti G-KSF. 4 laipsnio neutropenijos, febrilinės neutropenijos ir su neutropeninės infekcijos dažnis buvo mažesnis pacientėms, kurios pradžioje profilaktikai vartojo G-KSF (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos kurso, abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyti ER ir PR teigiami navikai, vartojo tamoksifoną 20 mg kartą per parą 5 metus. Pagalbinis spindulinis gydymas buvo taikomas pagal dalyvaujančiose institucijose esančias gaires. Jis buvo pritaikytas 57,3 % pacienčių, kurios buvo gydytos taikant TAC schemą ir 51,2 % gydytoms taikant FAC schemą.

Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 77 mėnesiai. Buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

TAC gydytų pacienčių pogrupių, pagal prospektyviai nustatytus didžiuosius prognostinius kriterijus, analizė (žr. lentelę žemiau).

Pacienčių, sergančių į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, pagalbinio gydymo tyrimo pogrupių analizė (Visų tyrime dalyvavusių pacienčių duomenų analizė)

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0.68	0.49-0.93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0.67	0.43-1.05
≥50 metai	279	0.67	0.43-1.05
Age category 2			
<35 metai	42	0.31	0.11-0.89
≥35 metai	497	0.73	0.52-1.01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0.7	0.45-1.1
Teigiami	344	0.62	0.4-0.97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0.79	0.24-2.6
2 laipsnis	216	0.77	0.46-1.3
3 laipsnis	259	0.59	0.39-0.9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0.64	0.40-1
Pomenopauzė	254	0.72	0.47-1.12

*rizikos koeficientas (TAC/FAC) mažiau nei 1 rodo, kad gydymas TAC susijęs su ilgesniu be ligos reiškinių išgyventu laikotarpiu lyginant su gydymu FAC.

Atlikta pacienčių, kurios atitiko 2009 St. Gallen chemoterapijos kriterijus išplėstinė pograpių analizė –(Tyrimą baigusiu pacienčių duomenų analizė) pateikta žemiau

	TAC	FAC	Rizikos koeficientas (TAC/FAC) (95% CI)	p-reikšmė
Pogrupiai	(n=539)	(n=521)		
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Taip	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai

PR = progesterono receptoriai

^a ER/PR-neigiami arba 3 laipsnio ar naviko dydis >5 cm

Monoterapija Docefrez

Atlikti du atsitiktiniai III fazės palyginamieji tyrimai su pacientėmis, sergančiomis metastazavusiu krūties vėžiu. Prieš tai 326 šiame tyrime dalyvavusioms pacientėms buvo neveiksmingas gydymas alkilnamaisiais vaistais, o 392 pacientėms – antraciklinais. Docetakselio infuzuota rekomenduojamomis dozėmis ir tvarka (100 mg/m² kas 3 savaites).

Pacientėms, kurioms gydymas alkilnamaisiais vaistais buvo neveiksmingas, palygintas docetakselio ir doksorubicino (75 mg/m² kas 3 savaites) poveikis. Docetakselis sukėlė atsaką dažniau (docetakselis - 52%, doksorubicinas - 37%, p = 0,01) ir greičiau (docetakselis - per 12 savaitių, doksorubicinas - per 23 savaites, p = 0,007), tačiau nepakeitė bendrosios išgyvenimo trukmės (docetakselis - 15 mėn., doksorubicinas - 14 mėn., p = 0,38) ir laikotarpio iki ligos progresavimo trukmės (docetakselis - 27 mėn., doksorubicinas - 23 mėn., p = 0,54). Trys docetakseliu gydytos pacientės (2%) nutraukė vaisto vartojimą dėl skysčių susilaikymo, 15 (9%) doksorubicinu gydytų pacienčių - dėl kardiotoksinio poveikio (3 pacientės mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis palygintas su mitomicino C (12 mg/m² kas 6 savaites) ir vinblastino (6 mg/m² kas 3 savaites) derinio poveikiu. Docetakselis dažniau sukėlė atsaką (33% palyginus su 12%, p < 0,0001), prailgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaitių palyginus su 11 savaitių, p = 0,0004) ir bendrąją išgyvenimo trukmę (11 mėn. palyginus su 9 mėn., p = 0,01).

Šių dvejų III fazės klinikinių tyrimų metu nustatytas docetakselio saugumo pobūdis buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviro daugelyje centrų vykusio atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu lygintas docetakselio monoterapijos bei gydymo paklitakseliu veiksmingumas pažengusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurie ankstesnio gydymo metu vartojo antraciklino. Viso 449 pacientams atsitiktiniu būdu buvo parinktas gydymas arba vien tik docetakseliu (100 mg/m² dozė infuzuojant per 1

valandą) arba vien tik paklitakseliu (175 mg/m² dozę infuzuojant per 3 valandas). Abiejų gydymų kursai kartoti kas 3 savaites.

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, $p = 0,10$), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; $p = 0,03$). Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

Docefrez derinys su doksorubicinu

Atliktas didelės apimties atsitiktinis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios iki tol negydytu metastazavusiu krūties vėžiu. Viena tiriamųjų grupė (AT) gydyta doksorubicinu (50 mg/m²) ir docetakseliu (75 mg/m²), kita (AC) - doksorubicinu (60 mg/m²) ir ciklofosfamidu (600 mg/m²). Abiem atvejais nurodytų vaistų infuzuota pirmąją kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis negu AC ($p = 0,0138$). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana AT grupėje buvo 37,3 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas - 33,4-42,1 savaitės), AC grupėje - 31,9 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas - 27,4-36 savaitės).
- Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo reikšmingai didesnis negu AC ($p = 0,009$). Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo 59,3% (95% pasikliautinumo intervalas - 52,8-65,9%), AC grupėje - 46,5% (95% pasikliautinumo intervalas - 39,8-53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės tiriamosioms dažniau negu AC grupės pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (33,3% ir 10%), infekcija (8% ir 2,4%), viduriavimas (7,5% ir 1,4%), astenija (8,5% ir 2,4%), skausmas (2,8% ir 0%). Kita vertus, AC grupės tiriamosioms dažnesnė buvo sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus kardiotoksinis poveikis: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 20% ar daugiau (13,1% ir 6,1%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 30% ar daugiau (6,2% ir 1,1%). Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko septinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas).

Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimų rinkiniu) gydymo bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

Docefrez derinys su trastuzumabu

Tirtas docetakselio ir trastuzumabo derinio poveikis pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu su HER2 hiperekspresija, kurio (metastazavusio) chemoterapija anksčiau netaikyta. 186 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 100 mg/m² docetakselio su trastuzumabu ar be jo. 60% pacienčių prieš tai taikyta pagalbinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas antraciklinas. Docetakselio ir trastuzumabo derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar anksčiau taikyta pagalbinė chemoterapija antraciklinais. Pagrindinis tyrimas, šio labai svarbaus tyrimo metu naudotas nustatymui, ar navikas HER2 teigiamas, buvo imunohistocheminis (IHC). Nedaugelis pacienčių tirtos fluorescencijos būdu *in situ* atlikus hibridizaciją (FISH). 87 % į tyrimą įtrauktų pacienčių sirgo IHC 3+ naviku, 95 % – IHC 3+ ir (ar) FISH teigiamu naviku. Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami lentelėje:

Rodiklis	Docetakselis ir trastuzumabas ¹ (n = 92)	Docetakselis ¹ (n = 94)
Atsako dažnis (95% PI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
LLP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (26,8-ni)	22,1 ² (17,6-28,9)

LLP - laikotarpis iki ligos progresavimo; „ni“ rodo, kad jo trukmė negalėjo būti įvertinta arba kad laikas vertinti dar neatėjo.

¹ Skaičiuojant visas į tyrimą įtrauktas (planuotas gydyti) pacientės.

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

Docefrez derinys su kapecitabinu

Daugelyje centrų atlikto atsitiktinio kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo duomenys pagrindžia docetakselio derinimą su kapecitabinu lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti po neveiksmingos citotoksinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinas. Šio tyrimo metu 255 pacientės buvo atsitiktinai parinktos vartoti docetakselį (infuzuota 75 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites) ir kapecitabiną (po 1250 mg/m² 2 kartus per parą 2 savaites paskui darant savaitės pertrauką), 256 - tik docetakselį (infuzuota 100 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites). Docetakselį ir kapecitabiną kartu vartojusios grupės pacientės išgyveno ilgiau (p = 0,0126). Išgyvento laikotarpio mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 442 dienos, gydymo tik docetakseliu grupėje - 352 dienos. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinai parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 41,6%, docetakselio - 29,7% (p = 0,0058). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje (p < 0,0001). Jo mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 186 dienos, docetakselio - 128 dienos.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija (su radioterapija arba be jos)

Su jau gydytais pacientais atliktas III fazės tyrimas parodė, kad, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis negu apsiribojus geriausia palaikomąja priežiūra (laikotarpis iki ligos progresavimo truko atitinkamai 12,3 ir 7 savaites). Vienerius metus išgyvenusių pacientų skaičius docetakselio grupėje taip pat buvo reikšmingai didesnis (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, mažiau reikėjo morfino grupės analgetikų (p < 0,01), nemorfininių analgetikų (p < 0,01), kitų su liga susijusių vaistų (p < 0,06) ir radioterapijos (p < 0,01) (palyginus su pacientais, turėjusiais geriausią palaikomąją priežiūrą).

Bendras atsako dažnis, skaičiuojant pacientus, kurių būklė buvo galima įvertinti, buvo 6,8%, atsako trukmės mediana - 26,1 savaitė.

Docefrez derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė - 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė -30-60 min.), kas 3 savaites (TCis); 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė - 1 val.) kartu su karbolatina [plotas po kreive (AUC) - 6 mg/ml x min., infuzijos trukmė - 30-60 min.], kas 3

savaite; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso diena), kas 4 savaites (VCis).

Išgyvenimo trukmės, laikotarpio iki ligos progresavimo medianos, ir atsako dažnio duomenys, nustatyti dvejose tyrimo grupėse, pateikiami lentelėje:

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinė analizė
Bendras išgyvenamumas (pagrindinis rodiklis)			
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	11,3	10,1	Santykinė rizika 1,122 (97,2% PI: 0,937;1,342)*
1 metus išgyvenę pacientai (%)	46	41	Su gydymu susijęs skirtumas 5,4% (95% PI: -1,1; 12,0)*
2 metus išgyvenę pacientai (%)	21	14	Su gydymu susijęs skirtumas 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Santykinė rizika - 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Su gydymu susijęs skirtumas 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

*: Koreguota daugeliui lyginimų ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydymo regionui), remiantis pacientų populiacijos, kurios stebėjimo duomenis galima įvertinti, duomenimis.

Antriniai rodikliai buvo skausmo, bendros gyvenimo kokybės (*EuroQoL-5D*), įvertinimo pagal plaučių vėžio simptomų skalę ir būklės pagal *Karnofsky* skalę pokyčiai. Gydymo veiksmingumo vertinimas pagal šiuos rodiklius patvirtino pagrindinio rodiklio duomenis.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei ne mažesnio docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo palyginus su vinorelbino ir cisplatinės deriniu.

Prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas hormonams atspariu metastazavusiu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrinį III fazės tyrimą. Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS \geq 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

- docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų;
- docetakselio 30 mg/m² kas savaitę pirmas penkias 6 savaitių ciklo savaites, 5 ciklus;
- mitoksantronas 12 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų.

Visų 3 grupių pacientai kartu vartojo po 5 mg prednizono ar prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Docetakselį kas 3 savaites vartojusių pacientų bendra išgyvento laikotarpio trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu vartojusių mitoksantroną. Docetakselį kas savaitę vartojusių pacientų išgyventas laikotarpis nebuvo statistiškai reikšmingai ilgesnis negu kontrolinės mitoksantrono grupės. Gydymo veiksmingumo kriterijai, lyginant docetakselio grupes su kontroline, apibendrinti lentelėje:

Gydymo veiksmingumo kriterijus	Docetakselis kas 3 savaites	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaites
Pacientų skaičius	335	334	337
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	18,9	17,4	16,5
95% PI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Santykinė rizika	0,761	0,912	--
95% PI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p reikšmė †*	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius PSA**	291	282	300
atsako dažnis (%)	45,4	47,9	31,7
95% PI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p reikšmė*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius Skausmo	153	154	157
atsako dažnis (%)	34,6	31,2	21,7
95% PI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p reikšmė*	0,0107	0,0798	--
Pacientų skaičius Naviko	141	134	137
atsako dažnis (%)	12,1	8,2	6,6
95% PI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p reikšmė *	0,1112	0,5853	--

†Stratifikuotas logaritminio rango testas *Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175 **PSA - prostatos specifinis antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę vartojamo docetakselio saugumas buvo šiek tiek geresnis, nei docetakselio infuzuojant kas 3 savaites, tikėtina, kad kai kuriems pacientams gali būti naudinga docetakselio vartoti kas savaitę.

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

Skrandžio adenokarcinoma

Buvo atliktas daugiacentris atviras atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu vertintas pacientų, kurie sirgo metastazavusia skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, ir kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau netaikyta, gydymo docetakseliu veiksmingumas bei saugumas. Viso 445 pacientai, kurių KPS buvo > 70, gydyti arba docetakseliu (T) (75 mg/m² 1 parą), cisplatina (C) (75 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (F) (750 mg/m² per parą 5 dienas), arba cisplatina (100 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (1000 mg/m² per parą 5 dienas). Gydymo ciklo trukmė TCF grupėje buvo 3 savaitės, CF grupėje - 4 savaitės. TCF grupėje pacientui skirtų gydymo ciklų mediana buvo 6 (1-16), o CF grupėje 4 (1-12). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *Time to progression* (TTP)). TCF grupės gydymo rezultatai buvo geresni: progresavimo pavojus sumažėjo 32,1% o TTP buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0004). Bendras išgyvenamumas TCF grupėje buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0201), mirties pavojus sumažėjo 22,7%. Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius

Vertinamoji baigtis	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 metų įvertis (%)	18,4	8,8
Rizikos koeficientas (95% PI) *p reikšmė	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Bendras atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė	0,0106	
Ligos progresavimas kaip geriausias bendras atsako dažnis (%)	16,7	25,9

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

Pogrūpių (pacientus skirstant pagal amžių, lytį ar rasę) analizė patvirtino pastovų TCF pranašumą prieš CF.

Papildomos išgyvenamumo analizės (stebėjimo mediana - 41,6 mėnesio) metu tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, tačiau visada TCF grupės gydymo rezultatai buvo palankesni, o 18 - 30 stebėjimo mėnesiais TCF pranašumas prieš CF buvo akivaizdus.

Gyvenimo kokybės bei klinikinio poveikio analizė parodė pastovų TCF pranašumą. TCF grupės pacientams laikotarpis iki bendros sveikatos būklės pablogėjimo (vertinant remtasi QLQ- C30 klausimynu) buvo 5% ilgesnis (p = 0,0121), o laikotarpis iki būklės pablogėjimo, vertinat pagal *Karnofsky* skalę, irgi buvo ilgesnis (p = 0,0088) (lyginta su CF grupės pacientais).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX323)

Docefrez veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX_323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docefrez grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireikšdavo bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo ≥ 25%) toki gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaičių, bet daugiausiai po 7 savaičių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija (≥ 25% sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaičių, bet daugiausiai po 7 savaičių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 - 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 - 70 Gy)

arba taikyta pagreitinoto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą - 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradėdama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, $p = 0,0042$ (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% ($p = 0,0128$).

Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam neoperuojamam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (Intent-to-Treat analizė):

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Docetakselis+cisplatinos + 5-FU pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

*Cox modelis (atsižvelgiant į pirminio auglio vietą, T ir N klinikinės stadijos ir *PSWHO*)

** *Logrank* testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

TCF grupės pacientams reikšmingai mažiau nei PF grupės ligoniams sumažėjo bendros sveikatos būklės įvertinimas ($p = 0,01$, naudota EORTC QLQ-C30 skalė).

Klinikinio poveikio parametrai

TPF grupės pacientų aktyvumo vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimas buvo reikšmingai geresnis nei PF grupės ligoniams.

TPF grupėje laikotarpio iki pirmojo pablogėjimo (vertinant aktyvumo būklę pagal PSO kriterijus) mediana buvo reikšmingai ilgesnė nei PF grupėje. Skausmo intensyvumas sumažėjo abiejose gydymo grupėse, tai rodė gerą skausmo kontrolę.

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX324) Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX_324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrime dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m^2 docetakselio (T), po to 100 mg/m^2 cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m^2) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m^2 cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m^2). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT).

Baigus įvadinę chemoterapiją, mažiausiai po 3 savaitių, bet daugiausiai po 8 savaitių po paskutinio kurso pradžios (t. y. laikotarpiu nuo 22 iki 56 paskutinio kurso dienos) abiejų gydymo grupių pacientams 7 savaites taikytas gydymas pagal CRT schemą. Gydymo spinduliais metu kas savaitę per vieną valandą būdavo sulašinama karboplatinis (AUC 1,5) (buvo sulašinama daugiausiai 7 dozės). Buvo naudojama megavoltinė įranga, spinduliuota frakcijomis kartą per parą (2 Gy per parą, 5 dienas per savaitę, 7 savaites, suminė dozė 70-72 Gy). Baigus CRT, pirminė ligos vieta ir (arba) kaklas bet kuriuo metu galėjo būti operuojami. Visi docetakselio grupės pacientai profilaktikai vartojo antibiotikų. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis bendras išgyvenamumas (BI) buvo reikšmingai ilgesnis docetakselio vartojusių pacientų grupėje (*log-rank* testas, $p = 0,0058$) nei PF grupėje (BI mediana atitinkamai 70,6 ir 30,1 mėnesio), o mirties pavojus, palyginti su PF grupės pacientais, sumažėjo 30% (rizikos koeficientas (RK) = 0,70, 95% pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,54-0,90) (stebėjimo mediana buvo 41,9 mėnesio). Vertinant poveikį antrinei vertinamajai baigčiai (PLBLP) nustatyta, kad 29% sumažėjo ligos progresavimo ir mirties rizika, o PLBLP mediana pailgėjo 22 mėnesiais (35,5 mėnesio TPF grupėje ir 13,1 mėnesio PF grupėje). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RK 0,71; 95% PI 0,56-0,90; *log-rank* testo $p = 0,004$). Duomenys apie veiksmingumą apibendrinti žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (Intent-to-Treat analizė)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Bendro išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	70,6 (49,0-DN)	30,1 (20,9-51,5)
Rizikos koeficientas (95 % PI) * p reikšmė	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PLBLP mediana (mėnesiai) (95% PI)	35,5 (19,3- DN)	13,1 (10,6 - 20,2)
Rizikos koeficientas (95 % PI) ** p reikšmė	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Geriausias bendras atsako (CR + PR) dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Geriausias bendras atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- radioterapija] dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Docetakselio +cisplatinos + fluorouracilo pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

* *Nekoreguotas logrank* testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniams palyginimams

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus, nepritaikytas daugybiniams palyginimams

DN - duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaisto 20-115 mg/m² dozėmis. Šio vaisto farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir 11,1 val. Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartmento į kraują. Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC - 4,6 val. x μ g/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas - 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris - 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Su trimis vėžiu sergančiais pacientais atliktas ¹⁴C-docetakselio kinetikos tyrimas. Docetakselis per 7 dienas pasišalino su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinės butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo (šlapime ir išmatose rasta atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo). Maždaug 80% išmatose rasto radioaktyvumo pasišalino per pirmąsias 48 val. (tai buvo vienas pagrindinis neaktyvus metabolitas, trys mažiau svarbūs neaktyvūs metabolitai ir labai nedidelis nepakitęs vaistinio preparato kiekis).

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties. 23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės - 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2

skyrių). Lengvas ar vidutinio laipsnio skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo, o duomenų apie sunkaus laipsnio skysčių susilaikymo įtaką nėra.

Kartu vartojamas docetakselis neveikia doksorubicino klirensu ir doksorubicino metabolito – doksorubicinolio koncentracijos plazmoje. Kartu vartojami docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeičia.

I fazės metu tirtas kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Kapecitabino įtakos docetakselio farmakokinetikai (didžiausiai koncentracijai ir AUC) nenustatyta. Taip pat nenustatyta docetakselio įtakos pagrindinio kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikai.

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas buvo panašus į nustatytą jį vartojant atskirai. Cisplatinos, pavartotos tuoj po docetakselio infuzijos, farmakokinetikos pobūdis yra panašus kaip vartojamos atskirai.

12 pacientų standžių navikų gydymui vartoti docetakselis, cisplatina ir 5-fluorouracilas poveikio vienas kito farmakokinetikai nedarė.

Tirta prednizono, vartojamo kartu su įprastinei premedikacijai skiriamu deksametasonu, įtaka docetakselio farmakokinetikai 42 pacientų organizme. Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (kuniškojo žiurkėno kiaušidžių K1) ląstelėmis *in vitro* bei mikrobranduolių testas su pelėmis *in vivo* parodė docetakselio mutageninį poveikį. Ames testas ir kuniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelių HGPRT geno mutacijos testas mutageninio poveikio neparodė. Gauti rezultatai atitinka turimą informaciją apie docetakselio farmakologinį poveikį.

Tiriant docetakselio toksiškumą nustatytas nepageidaujamas poveikis graužikų sėklidėms rodo, kad šis vaistas gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tirpiklis

Bevandenis etanolis

Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

Nenaudoti polivinilchlorido (PVC) turinčios įrangos ar prietaisais. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčia įranga ar prietaisais.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukas

24 mėnesiai

Paruoštas tirpalas

Paruoštame tirpale yra 24 mg/ml docetakselio. Paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

Paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išsilaiko 8 val., kai jis laikomas nuo 2°C iki 8°C temperatūroje arba žemesnėje kaip 25°C temperatūroje, o galutinio infuzinio tirpalo – 4 val., kai laikoma žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Nesuvartojus iškart, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, bet nereikėtų laikyti ilgiau nei 24 val. laikant nuo 2 iki 8°C temperatūroje, nebent jis buvo ruošiamas ir toliau atskiestas kontroliuojamos ir patikrintos aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C - 8 °C).

Neužšaldyti.

Buteliuką laikyti pakuotėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

Miltelių buteliukas: 15 ml tūrio skaidraus I tipo stiklo buteliukas su pilku bromobutilo gumos kamšteliu, kuris uždengtas tamsiai raudonu nuplėšiamu aliuminio gaubtelio.

Tirpiklio buteliukas: 5 ml tūrio skaidraus I tipo stiklo buteliukas su pilku bromobutilo gumos kamšteliu, kuris uždengtas rudu nuplėšiamu aliuminio gaubtelio.

Pakuotėje yra:

- 1 dozės miltelių buteliukas su 80 mg docetakselio kiekiu (ir 18% papildymas: 94,4 mg) ir
- 1 dozės tirpiklio buteliukas su 4 ml tirpalu, skirtu Docefrez (35,4% (m/m) etanolis polisorbate 80).

Papildymai pridedami siekiant užtikrinti, kad atskiedus preparatą visu pateikto tirpiklio buteliuko turiniu, minimaliame paruošto koncentrato tūryje, kurį bus galima ištraukti iš buteliuko, bus atitinkamai 20 mg arba 80 mg docetakselio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Docetakselis yra preparatas nuo navikų, ir docetakselio (kaip ir kitų galbūt citotoksinių junginių) tirpalus reikia ruošti atsargiai. Ruošiant preparatą reikia laikytis tinkamų sterilių sąlygų.

Jei docetakselio miltelių, paruošto koncentrato ar infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei docetakselio miltelių, paruošto koncentrato ar infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Prieš vartojimą reikia apžiūrėti paruoštą koncentratą ir infuzinį tirpalą. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Nenaudoti polivinilchlorido (PVC) turinčios įrangos ar prietaiso. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčia įranga ar prietaisais.

Docefrez milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui vartotinas tik vieną kartą.

Tirpalo ruošimo instrukcija

Gali reikėti kelių buteliukų, kad būtų gauta pacientui reikiama dozė. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio dozei pagaminti reikia vienos 80 mg pakuotės ir trijų 20 mg pakuočių. Reikiamą Docefrez miltelių buteliukų kiekį reikia palaikyti kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) 5 min. Naudojant švirkštą su adata ištraukiamas visas reikiamo Docefrez skirto tirpiklio turinys ir sušvirkščiamas į atitinkamus Docefrez miltelių buteliukus. Gerai sukratykite, kad milteliai visiškai ištirptų (milteliai ištirps per mažiau nei 90 sekundžių). Paruoštame tirpale yra 24 mg/ml docetakselio. Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Infuzinio tirpalo ruošimas

Paruošus mišinį, kiekviename buteliuke yra 3,36 ml išgaunamo koncentrato, t.y. apytiksliai 80 mg docetakselio. Graduotais švirkštais su adatomis ištraukiamas (iš atitinkamo buteliukų skaičiaus) koncentrato tūris (24 mg/ml docetakselio), atitinkantis pacientui reikiamą dozę (mg).

Šis koncentrato tūris sušvirkščiamas į 250 ml infuzinį maišelį arba butelį, kuriame yra 50 mg/ml (5%) gliukozės arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalas infuzijoms.

Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis infuzinio tirpiklio tūris, kad galutiniame infuziniame tirpale docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukiojant rankose.

Vartojimo būdas

Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Sterilėmis sąlygomis jis infuzuojamas per 1 val. kambario temperatūroje ir įprastoje šviesoje.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
Tel. +31-23-5685501
Faks. +31-23-5685505

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/630/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO (ATNAUJINIMO) DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 10 gegužė 2010

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį gaminį pateikta Europos vaistų agentūros (EMA) svetainėje adresu <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI) ATSAKINGAS
(-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [Preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

• **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

• **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi užtikrinti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta paraiškos suteikti rinkodaros teisę modulio 1.8.1 2010 sausio 6 versijoje, yra sukurta ir veikia prieš pateikiant vaistinį preparatą į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Nebūtina. Paraiška paremta referencinio vaisto, kurio saugumas nekelia jokių abejonių, duomenimis, todėl nenumatyti jokie rizikos mažinimo veiksmai.

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinami saugumo protokolai turi būti skelbiami tuo pat metu kaip ir referencinio vaisto.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20 mg pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Docefrez 20 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienos atskiros dozės buteliuke su milteliais yra 20 mg bevandenio docetakselio. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg/ml docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tirpiklis
Polisorbatas 80 ir bevandenis etanolis

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui
1 buteliukas su milteliais
1 buteliukas su tirpikliu

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojant praskiesti. **Tik vienkartiniam vartojimui.**

Prieš vartojant perskaityti pakuotės lapelį.

Ištirpintas ir praskiestas leidžiamas į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSIŠKAS.

Vartojant laikytis specialių atsargumo priemonių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Neužšaldyti.

Buteliuką laikyti išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/630/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko su milteliais etiketė, 20 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Docefrez 20 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg bevandenio docetakselio
Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg bevandenio docetakselio.

6. KITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

CITOTOKSIŠKAS.

Vartojant laikytis specialių atsargumo priemonių.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko su Docefrez 20 mg tirpikliu etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Docefrez 20 mg miltelių tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš naudodami perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml (35,4 % m/m) etanolio polisorbate 80)

6. KITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

80 mg pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 80 mg bevandenio docetakselio. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tirpiklis
Polisorbatas 80 ir bevandenis etanolis

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

1 buteliukas su milteliais

1 buteliukas su tirpikliu

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojant praskiesti. **Tik vienkartiniam vartojimui.**

Prieš vartojant perskaityti pakuotės lapelį.

Ištirpintas ir praskiestas leidžiamas į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSIŠKAS

Vartojant laikytis specialių atsargumo priemonių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Neužšaldyti.

Buteliuką laikyti išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/630/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko su milteliais etiketė, 80 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Docefrez 80 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant praskiesti.
Prieš vartojant perskaityti pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg bevandenio docetakselio
Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg bevandenio docetakselio.

6. KITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

CITOTOKSIŠKAS

Vartojant laikytis specialių atsargumo priemonių

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko su Docefrez 80 mg tirpikliu etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Docefrez 80 mg miltelių tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant perskaityti pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 ml (35,4% (m/m) etanolio polisorbate 80)

6. KITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Docefrez 20 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Docefrez ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Docefrez
3. Kaip vartoti Docefrez
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Docefrez
6. Kita informacija

1. KAS YRA DOCEFREZ IR KAM JIS VARTOJAMAS

Docefrez sudėtuje yra veiklioji medžiaga docetakselis. Docetakselis, išgaunamas iš kukmedžio spyglių priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

Docefrez yra vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais šioms vėžio rūšims gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui - vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, - kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu;
- nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui - vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui - kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- išplitusiam skrandžio vėžiui - kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.
- galvos ir kaklo vėžiui - kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DOCEFREZ

Docefrez vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei Docefrez medžiagai;
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis;

Specialios atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jei sergate:

- širdies ligomis;
- kepenų ligomis;
- inkstų ligomis.

Prieš suleidžiant kiekvieną Docefrez dozę, būtina iširti jūsų kraują, siekiant nustatyti, ar normalus jūsų kraujo ląstelių kiekis ir ar kepenys gerai veikia.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistų, kuriuose yra nors viena žemiau paminėta veiklioji medžiaga:

- ritonaviras ar kiti proteazių inhibitoriai, kuriais gydoma ŽIV infekcija (*AIDS*);
- ketokonazolas ir itraconazolas, kuriais gydomos grybelinės infekcijos;
- ciklosporinas, kuris slopina imuninę sistemą (pvz., po transplantacijos);
- eritromicinas – antibiotikas, kuriuo gydomos bakterinės infekcijos.

Nėštumas

Pasitarkite su gydytoju prieš bet kokio vaisto vartojimą.

Nėščioms ir planuojančioms pastoti moterims Docefrez neskiriama, nebent jūsų gydytojas nuspręstų, kad tai būtina.

Gydymo metu jums negalima pastoti ir būtina naudoti efektyvų kontracepcijos metodą, nes Docefrez gali būti žalingas jūsų negimusiam kūdikiui. Jei gydymo metu pastotumėte, nedelsiant privalote pranešti gydytojui.

Jei esate gydomas Docefrez, jums nepatariama apvaisinti moters viso gydymo metu ir 6 mėnesius po jo. Prieš gydymą jums reiktų pasikonsultuoti dėl spermos išsaugojimo, nes docetakselis gali turėti įtakos vyrų vaisingumui.

Žindymas

Vartojant Docefrez, žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Docefrez poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nebuvo tirtas.

Vis dėlto negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima, jei jums pasireiškė šalutiniai reiškiniai: svaigsta galva, jaučiamas nuovargis, alpstama.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Docefrez medžiagas

Tirpiklyje yra nedidelis kiekis etanolio (alkoholio) - vienoje dozėje mažiau kaip 100 mg.

3. KAIP VARTOTI DOCEFREZ

Gydytojas apskaičiuos jums reikalingą dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą m² (priklausantį nuo svorio ir ūgio) ir bendrą būklę.

Docefrez jums suleis profesionalus medicinos darbuotojas ligoninėje. Docefrez jums bus leidžiamas į veną (intravenine infuzija) maždaug valandą. Paprastai Docefrez leidžiamas kas tris savaites.

Gydytojas, atsižvelgęs į jūsų kraujo tyrimo rezultatus, bendrą būklę ir tam tikrą šalutinį poveikį, gali keisti vaisto dozę ir (ar) vartojimo dažnį. Pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jei karščiuojate, viduriuojate, burnoje yra opelių, jei jums tirpsta arba dilgčioja oda.

Prieš pradėdamas gydyti Docefrez ir juo jus gydydamas, gydytojas gali jums skirti kitų vaistų, kurie: – mažina alergines reakcijas ir neleidžia kauptis skysčiams (paruošiamasis gydymas geriamaisiais

kortikosteroidais, pvz., deksametazonu);

– stimuliuoja kaulų čiulpus, kad šie gamintų daugiau kraujo ląstelių (pvz., filgrastimo).

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip vartoti šį preparatą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Docefrez, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis pasireiškia tam tikru dažniu, kuris nusakomas taip:

- labai dažnas: pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų;
- dažnas: pasireiškia 1–10 iš 100 pacientų;
- nedažnas: pasireiškia 1–10 iš 1000 pacientų;
- retas: pasireiškia 1–10 iš 10 000 pacientų;
- labai retas: pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų;
- dažnis nežinomas: negali būti nustatytas pagal turimus duomenis.

Dažniausias Docefrez, jei jis vartojamas vienas, šalutinis poveikis yra sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, opos burnoje, viduriavimas ir nuovargis (visi labai dažni).

Nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojai, jei tik pradėjus leisti vaisto arba iškart jo suleidus, pajutote kuri nors iš šių alergijos požymių (labai dažni):

- karščio pylimas, odos reakcijos, niežulys;
- spaudimas krūtinėje, pasunkėjęs kvėpavimas;
- karščiavimas ar šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- sumažėjęs kraujospūdis.

Kiti labai dažni šalutiniai poveikiai:

- karščiavimas*: nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojai;
- infekcijos, tarp jų pneumonija ir kraujo užkrėtimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (mažakraujystė lydima tokių simptomų kaip blyškumas ir silpnumas);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (tai gali jus padaryti imlesniu infekcijoms);
- sumažėjęs trombocitų kiekis (padidėja netikėto kraujavimo rizika);
- alerginės reakcijos (skaitykite aukščiau);
- galvos skausmas*, nemiga*;
- tirpimai, dilgsėjimai, skonio sutrikimai (dėl nervų pažeidimo);
- sąnarių ir raumenų skausmas;
- akių uždegimas ar labiau ašarojančios akys;
- tinimas, nes skysčiai iš limfmazgių skverbiasi į neįprastas vietas;
- plaštakų, pėdų ir kojų tinimas;
- dusulys, kosulys*;
- išskyros iš nosies; nosies ir ryklės uždegimas*;
- kraujavimas iš nosies;
- opos burnoje;
- pykinimas, vėmimas, sutrikęs virškinimas*, pilvo skausmas*;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas*;
- plaukų nuslinkimas;
- padų ir delnų paraudimas ir patinimas, dėl kurio oda gali nusilupti (tai gali pasireikšti ir ant plaštakų, veido, viso kūno)*;

- nagų spalvos pokytis*, nagų atsisluoksniavimas;
- raumenų, kaulų ir nugaros skausmas*;
- pakitęs ar visai išnykęs mėnesinių ciklas*;
- nuovargis, skausmas, panašūs į gripo simptomai*;
- apetito netekimas (anoreksija), svorio netekimas ar priaugimas*.

Dažni šalutiniai poveikiai:

- burnos grybelinės infekcijos (burnos kandidozė);
- dehidracija;
- galvos svaigimas, sutrikusi klausa;
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija), širdies veiklos nepakankamumas; neritmiška širdies veikla (aritmija);
- burnos sausmė, skausmingas ir sunkus rijimas, stemplės uždegimas (ezofagitas);
- kraujavimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis (kraujo tyrime).

Nedažni šalutiniai poveikiai:

- alpulyis;
- odos reakcijos, venos uždegimas ar patinimas injekcijos vietoje;
- storosios ar plonosios žarnos uždegimas, žarnų prakiurimas;
- kraujo krešulių susidarymas.

Jei Docefrez skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, kai kurie šalutiniai poveikiai gali padažnėti ir pasunkėti. Šalutiniai poveikiai, pažymėti „*“, pasireiškė, kai Docefrez buvo skiriamas derinyje su kitais vaistais.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

5. KAIP LAIKYTI DOCEFREZ

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Pasibaigus ant dėžutės ir buteliuko nurodytam („Tinka iki“) vaisto tinkamumo laikui, Docefrez vartoti negalima.

Tinkamumo laikas reiškia paskutinę nurodyto mėnesio dieną.

Laikyti šaldytuve (2–8 °C temp.).

Neužšaldyti.

Buteliuką palikti išorinėje pakuotėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpintą vaistą reikia suvartoti nedelsiant.

Tyrimai rodo, kad ištirpintas vartojamas vaistas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 8 valandas, kai tirpalas laikomas 2–8 °C arba ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; o atskiestas galutinai paruoštas leisti tirpalas išlieka stabilus 4 valandas kambario temperatūroje.

Infuzinį tirpalą reikia suleisti per 4 valandas, esant ne aukštesnei nei 25 °C temperatūrai.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Pasiteiraukite vaistininko, kaip tvarkyti nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Docefrez sudedamosios dalys

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis.

Docefrez 20 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui. Kiekviename buteliuke yra 20 mg bevandenio docetakselio. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg docetakselio.

Tirpiklį sudaro 35,4 % (m/m) etanolio ir polisorbato 80.

Docefrez išvaizda ir kiekis pakuotėje

Docefrez 20 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui

Miltelių buteliukas: Docefrez yra balti, liofilizuoti milteliai, tiekiami bespalvio stiklo buteliuke su pilku nelateksiniu gumos kamšteliu ir žaliu aliuminio dangteliu.

Tirpiklio buteliukas: 1 ml bespalvio tirpalo tiekamas stiklo buteliuke su pilku nelateksiniu gumos kamšteliu ir mėlynu aliuminio dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra: 1 buteliukas su milteliais ir 1 tirpiklio buteliukas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nyderlandai

Tel. +31 (0)23 568 5501

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8

tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>.

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

DOCEFREZ 20 mg KONCENTRATO IR TIRPIKLIO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš skiedžiant Docefrez koncentratą ar ruošiant jo infuzinį tirpalą, būtina perskaityti visą žemiau pateiktą šios procedūros instrukciją.

1. VAISTO FORMA

Docefrez 20 mg milteliai yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai, kuriuose yra 20 mg (plius 22 % perviršis: 24,4 mg) bevandenio docetakselio. Docefrez tirpiklis yra 35,4 % (m/m) bevandenio etanolio tirpalas polysorbate 80. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg docetakselio.

2. PAKUOTĖ

Docefrez išleidžiamas vienadoziuose buteliukuose.

Kiekviena Docefrez 20 mg pakuotė koncentratui infuziniam tirpalui – tai vienas vienadozis bevandenio docetakselio buteliukas su 20 mg (juos atitinka 24,4 mg) liofilizuotų miltelių ir atitinkamas vienadozis 1 ml tirpiklio buteliukas su 35,4 % (mm) bevandenio etanolio polysorbate 80.

Perviršis dedamas, siekiant užtikrinti, jog ištirpinus visame iš buteliuko ištraukiamame pridedamo Docefrez tirpiklio tūryje, minimaliame ištraukiamame jau ištirpinto vaisto tirpale (jis yra 0,84 ml) bus 20 mg bevandenio docetakselio.

Docefrez buteliukais būtina laikyti šaldytuve. Neužšaldi. Docefrez negalima vartoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant pakuotės ir buteliuko.

2.1. Docefrez 20 mg miltelių buteliukai

Docefrez 20 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui

- Docefrez 20 mg buteliukas – tai balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai, kurie yra 5 ml vamzdiniame bespalvio stiklo buteliuke su 20 mm pilkos gumos kamštelio, užsandarintu tamsiai žaliu nuspraudžiamu aliuminio dangteliu.
- Kiekviename Docefrez 20 mg buteliuke yra 20 mg bevandenio docetakselio (plius 22 % perviršis: 24,4 mg docetakselio).

2.2. Docefrez 20 mg tirpiklio buteliukai

Tirpiklį sudaro 35,4 % (m/m) etanolio polysorbate 80.

Docefrez 20 mg tirpiklis milteliams koncentratui infuziniam tirpalui

- Docefrez 20 mg tirpiklio buteliukas – tai vieno ml, 1 tipo bespalvis vamzdinis stiklo buteliukas su 20 mm pilku bromobutilo kamštelio, užsandarintu 20 mm tamsiai mėlynu nuspraudžiamu dangteliu.

- Kiekviename Docefrez 20 mg tirpiklio buteliuke yra 1 ml 35,4 % (m/m) etanolio polisorbate 80 .

Perviršiai pridėti, siekiant užtikrinti, jog ištirpinus vaistą visame iš buteliuko ištraukiamame tirpiklio tūryje, minimaliame jau ištirpinto koncentrato kiekyje, kurį galima ištraukti iš buteliuko, bus atitinkamai 20 arba 80 mg docetakselio .

3. NURODYMAI, KAIP SAUGIAI RUOŠTI

Docefrez yra vaistas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jei Docefrez koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei Docefrez koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

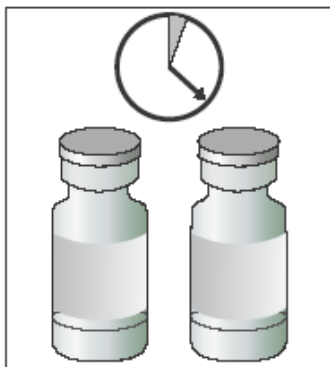
4. RUOŠIMAS VARTOTI Į VENA

Su preparatu negalima naudoti PVC turinčių prietaisų. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčiais prietaisais.

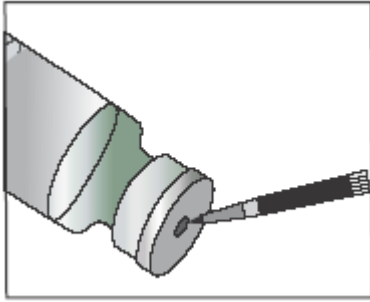
Docefrez milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui vartotinas tik vieną kartą.

4.1 Docefrez miltelių koncentratui infuziniam tirpalui tirpinimas

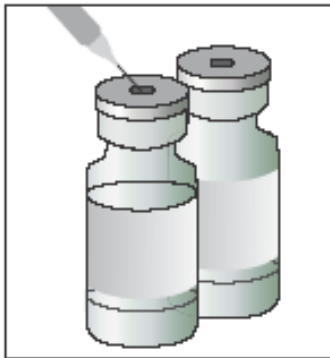
4.1.1 Buteliukai laikomi šaldytuve, todėl reikiamą Docefrez dėžučių skaičių palaikykite kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.



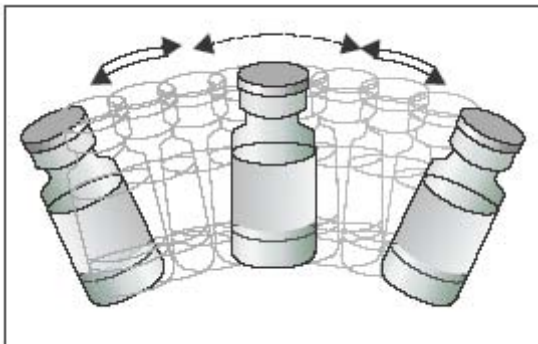
4.1.2 Pavertę Docefrez skirto tirpiklio buteliuką, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukite visą jo turinį.



4.1.3 Visą švirkšto turinį sušvirkškite į atitinkamą Docefrez buteliuką.

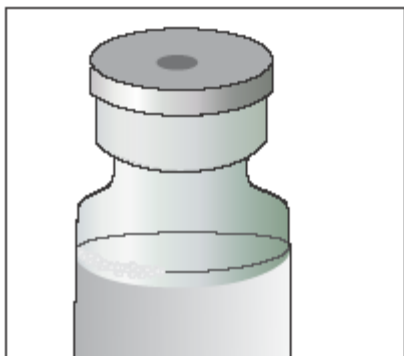


4.1.4 Išimkite švirkštą ir adatą bei gerai supurtykite, kad visiškai ištirptų milteliai.



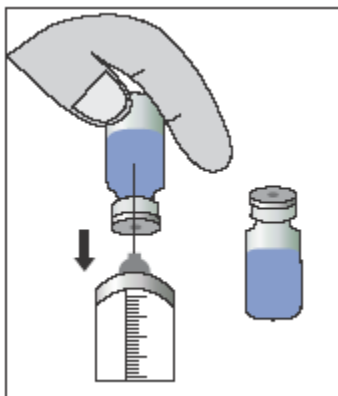
4.1.5 Buteliuką su tirpalu reikia palaikyti 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, po to patikrinti, ar tirpalas skaidrus ir homogeniškas.

Tirpale yra maždaug 24 mg/ml docetakselio, ir jį reikia naudoti iškart po paruošimo. Visgi yra įrodyta, kad tirpalo ruošinio, laikomo nuo 2°C iki 8°C arba kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25°C), cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 8 val.



4.2 Infuzinio tirpalo ruošimas

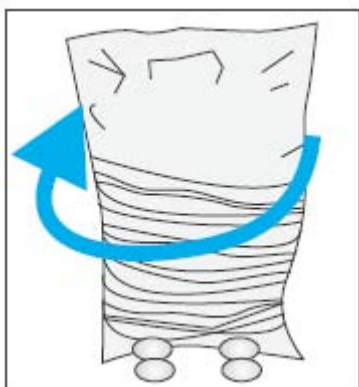
4.2.1 Pacientui reikiamai dozei gauti gali prireikti daugiau nei vienos ampulės su tirpalu. Pagal pacientui reikiamą dozę, išreikštą mg, steriliai ištraukite atitinkamą tūrį iš reikiamo kiekio ampulių su tirpalu, naudodami sugraduotus švirkštus su įtaisytomis adatomis. Pvz., 140 mg docetakselio dozei reikėtų vienos 80 mg ir trijų 20 mg pakuočių. Tirpale yra ~ 24 mg/ml docetakselio, kuris atitinka maždaug 20 mg/0,84 ml ir 80 mg/3,36 ml ištraukiamą tūrį.



4.2.2 Reikiamas mišininio tirpalo tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo infuzijoms, esančio infuziniame maišelyje arba butelyje. Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetaxelio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetaxelio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.



4.2.3 Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukamaisiais rankų judesiais.



4.2.4 Paruoštą Docefrez infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Šis vaistas infuzuojamas aseptinėmis sąlygomis, kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje ir įprastoje šviesoje per 1 val.

4.2.5 Mišininį ir infuzinį Docefrez tirpalą (kaip ir kitus parenteralinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Tirpalo su nuosėdomis vartoti negalima.



5. ATLIEKŲ SUNAIKINIMAS

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui
Docetakselis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Docefrez ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Docefrez
3. Kaip vartoti Docefrez
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Docefrez
6. Kita informacija

1. KAS YRA DOCEFREZ IR KAM JIS VARTOJAMAS

Docefrez sudėtuje yra veiklioji medžiaga docetakselis. Docetakselis, išgaunamas iš kukmedžio spyglių priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

Docefrez yra vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais šioms vėžio rūšims gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų;
- nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- išplitusiam skrandžio vėžiui kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.
- galvos ir kaklo vėžiui kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DOCEFREZ

Docefrez **vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei Docefrez medžiagai;
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis;

Specialios atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jei sergate:

- širdies ligomis;
- kepenų ligomis;
- inkstų ligomis.

Prieš suleidžiant kiekvieną Docefrez dozę, būtina iširti jūsų kraują, siekiant nustatyti, ar normalus jūsų kraujo ląstelių kiekis ir ar kepenys gerai veikia.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistų, kuriuose yra nors viena žemiau paminėta veiklio medžiaga:

- ritonaviras ar kiti proteazių inhibitoriai, kuriais gydoma ŽIV infekcija (AIDS);
- ketokonazolas ir itrakonazolas, kuriais gydomos grybelinės infekcijos;
- ciklosporinas, kuris slopina imuninę sistemą (pvz., po transplantacijos);
- eritromicinas – antibiotikas, kuriuo gydomos bakterinės infekcijos.

Nėštumas

Pasitarkite su gydytoju prieš bet kokio vaisto vartojimą.

Nėščioms ir planuojančioms pastoti moterims Docefrez neskiriama, nebent jūsų gydytojas nuspręstų, kad tai būtina.

Gydymo metu jums negalima pastoti ir būtina naudoti efektyvų kontracepcijos metodą, nes Docefrez gali būti žalingas jūsų negimusiam kūdikiui. Jei gydymo metu pastotumėte, nedelsiant privalote pranešti gydytojui.

Jei esate gydomas Docefrez, jums nepatariama apvaisinti moters viso gydymo metu ir 6 mėnesius po jo. Prieš gydymą jums reikėtų pasikonsultuoti dėl spermos išsaugojimo, nes docetakselis gali turėti įtakos vyrų vaisingumui.

Žindymas

Vartojant Docefrez, žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Docefrez poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nebuvo tirtas.

Vis dėlto negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima, jei jums pasireiškė šalutiniai reiškiniai: svaigsta galva, jaučiamas nuovargis, alpstama.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Docefrez medžiagas

Tirpiklyje yra nedidelis kiekis etanolio (alkoholio) vienoje dozėje mažiau kaip 100 mg.

3. KAIP VARTOTI DOCEFREZ

Gydytojas apskaičiuos jums reikalingą dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą m² (priklausantį nuo svorio ir ūgio) ir bendrą būklę.

Docefrez jums suleis profesionalus medicinos darbuotojas ligoninėje. Docefrez jums bus leidžiamas į veną (intravenine infuzija) maždaug valandą. Paprastai Docefrez leidžiamas kas tris savaites.

Gydytojas, atsižvelgęs į jūsų kraujo tyrimo rezultatus, bendrą būklę ir tam tikrą šalutinį poveikį, gali

keisti vaisto dozę ir (ar) vartojimo dažnį. Pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jei karščiuojate, viduriuojate, burnoje yra opelių, jei jums tirpsta arba dilgčioja oda.

Prieš pradėdamas gydyti Docefrez ir juo jus gydydamas, gydytojas gali jums skirti kitų vaistų, kurie:
– mažina alergines reakcijas ir neleidžia kauptis skysčiams (paruošiamasis gydymas geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., deksametazonu);
– stimuliuoja kaulų čiulpus, kad šie gamintų daugiau kraujo ląstelių (pvz., filgrastimo).

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip vartoti šį preparatą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Docefrez, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis pasireiškia tam tikru dažniu, kuris nusakomas taip:

- labai dažnas: pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų;
- dažnas: pasireiškia 1–10 iš 100 pacientų;
- nedažnas: pasireiškia 1–10 iš 1000 pacientų;
- retas: pasireiškia 1–10 iš 10 000 pacientų;
- labai retas: pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų;
- dažnis nežinomas: negali būti nustatytas pagal turimus duomenis.

Dažniausias Docefrez, jei jis vartojamas vienas, šalutinis poveikis yra sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, opos burnoje, viduriavimas ir nuovargis (visi labai dažnai).

Nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojai, jei tik pradėjus leisti vaisto arba iškart jo suleidus, pajutote kurį nors iš šių alergijos požymių (labai dažni):

- karščio pylimas, odos reakcijos, niežulys;
- spaudimas krūtinėje, pasunkėjęs kvėpavimas;
- karščiavimas ar šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- sumažėjęs kraujospūdis.

Kiti labai dažni šalutiniai poveikiai:

- karščiavimas*: nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojai;
- infekcijos, tarp jų pneumonija ir kraujo užkrėtimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (mažakraujystė lydima tokių simptomų kaip blyškumas ir silpnumas);
- su blyškumo ir silpnumo simptomais);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (tai gali jus padaryti imlesniu infekcijoms);
- sumažėjęs trombocitų kiekis (padidėja netikėto kraujavimo rizika);
- alerginės reakcijos (skaitykite aukščiau);
- galvos skausmas*, nemiga*;
- tirpimai, dilgsėjimai, skonio sutrikimai (dėl nervų pažeidimo);
- sąnarių ir raumenų skausmas;
- akių uždegimas ar labiau ašarojančios akys;
- tinimas, nes skysčiai iš limfmazgių skverbiasi į neįprastas vietas;
- plaštakų, pėdų ir kojų tinimas;
- dusulys, kosulys*;
- išskyros iš nosies; nosies ir ryklės uždegimas*;
- kraujavimas iš nosies;
- opos burnoje;

- pykinimas, vėmimas, sutrikęs virškinimas*, pilvo skausmas*;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas*;
- plaukų nuslinkimas;
- padų ir delnų paraudimas ir patinimas, dėl kurio oda gali nusilupti (tai gali pasireikšti ir ant plaštakų, veido, viso kūno)*;
- nagų spalvos pokytis*, nagų atsisluoksniavimas;
- raumenų, kaulų ir nugaros skausmas*;
- pakitęs ar visai išnykęs mėnesinių ciklas*;
- nuovargis, skausmas, panašūs į gripo simptomai*;
- apetito netekimas (anoreksija), svorio netekimas ar priaugimas*.

Dažni šalutiniai poveikiai:

- burnos grybelinės infekcijos (burnos kandidozė);
- dehidracija;
- galvos svaigimas, sutrikusi klausa;
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija), širdiesveiklos nepakankamumas; neritmiška širdies veikla (aritmija);
- burnos sausmė, skausmingas ir sunkus rijimas, stemplės uždegimas (ezofagitas);
- kraujavimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis (kraujo tyrime).

Nedažni šalutiniai poveikiai:

- alpulyis;
- odos reakcijos, venos uždegimas ar patinimas injekcijos vietoje;
- storosios ar plonosios žarnos uždegimas, žarnų prakiurimas;
- kraujo krešulių susidarymas.

Jei Docefrez skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, kai kurie šalutiniai poveikiai gali padažnėti ir pasunkėti. Šalutiniai poveikiai, pažymėti „*“, pasireiškė, kai Docefrez buvo skiriamas derinyje su kitais vaistais.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

5. KAIP LAIKYTI DOCEFREZ

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Pasibaigus ant dėžutės ir buteliuko nurodytam („Tinka iki“) vaisto tinkamumo laikui, Docefrez vartoti negalima.

Tinkamumo laikas reiškia paskutinę nurodyto mėnesio dieną.

Laikyti šaldytuve (2–8 °C temp.).

Neužšaldyti.

Buteliuką palikti išorinėje pakuotėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpintą vaistą reikia suvartoti nedelsiant.

Tyrimai rodo, kad ištirpintas vartojamas vaistas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 8 valandas, kai tirpalas laikomas 2–8 °C arba ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje; o atskiestas galutinai paruoštas leisti tirpalas išlieka stabilus 4 valandas kambario temperatūroje.

Infuzinį tirpalą reikia suleisti per 4 valandas, esant ne aukštesnei nei 25 °C temperatūrai.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Pasiteiraukite vaistininko, kaip tvarkyti nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Docefrez sudedamosios dalys

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis.
Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui paruošti. Kiekviename buteliuke yra 80 mg bevandenio docetakselio. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg/ml docetakselio. Koncentrato tūris – 4 ml.
Tirpiklį sudaro 35,4 % (m/m) etanolio ir polisorbato 80.

Docefrez išvaizda ir kiekis pakuotėje

Docefrez 80 mg milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui:

Miltelių buteliukas: Docefrez yra balti, liofilizuoti milteliai, tiekiami bespalvio stiklo buteliuke su pilku nelateksiniu gumos kamšteliu ir raudonu aliuminio dangteliu.

Tirpiklio buteliukas: 4 ml bespalvio tirpalo tiekamas stiklo buteliuke su pilku nelateksiniu gumos kamšteliu ir rudu aliuminio dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra: 1 buteliukas su milteliais ir 1 tirpiklio buteliukas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nyderlandai
tel. +31 (0)23 568 5501

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>.

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

DOCEFREZ 80 mg KONCENTRATO IR TIRPIKLIO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš skiedžiant Docefrez koncentratą ar ruošiant jo infuzinį tirpalą, būtina perskaityti visą žemiau pateiktą šios procedūros instrukciją.

1. VAISTO FORMA

Docefrez 80 mg milteliai yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai, kuriuose yra 80 mg (plius 18 % perviršis: 94,4 mg) bevandenio docetakselio. Docefrez tirpiklis yra 35,4 % (m/m) bevandenio etanolio polysorbate 80. Jį ištirpinus, 1 ml gauto koncentrato bus 24 mg docetakselio.

2. PAKUOTĖ

Docefrez išleidžiamas vienadoziuose buteliukuose.

Kiekviena Docefrez 80 mg pakuotė koncentratui infuziniam tirpalui – tai vienas vienadozis bevandenio docetakselio buteliukas su 80 mg (juos atitinka 94,4 mg) liofilizuotų miltelių ir atitinkamas vienadozis dozės 4,0 ml tirpiklio buteliukas su 35,4 % (m/m) bevandenio etanolio polysorbate 80.

Perviršis dedamas, siekiant užtikrinti, jog ištirpinus visame iš buteliuko ištraukiamame pridedamo Docefrez tirpiklio tūryje, minimaliame ištraukiamame jau ištirpinto vaisto tirpale (jis yra 3,36 ml) bus 80 mg bevandenio docetakselio.

Docefrez buteliukais būtina laikyti šaldytuve. Neuššaldyti. Docefrez negalima vartoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant pakuotės ir buteliuko.

2.1. Docefrez 80 mg miltelių buteliukai

Docefrez 80 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui

- Docefrez 80 mg buteliukas – tai balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai, kurie yra 15 ml vamzdiniame bespalvio stiklo buteliuke su 20 mm pilkos gumos kamštelio, užsandarintu raudonu nuplėšiamu aliuminio gaubteliu.
- Kiekviename Docefrez 80 mg buteliuke yra 80 mg bevandenio docetakselio (plius 18 % perviršis: 94,4 mg docetakselio).

2.2. Docefrez 80 mg tirpiklio buteliukai

Docefrez tirpiklį sudaro 35,4 % (m/m) etanolio polysorbate 80.

Docefrez 80 mg tirpiklis milteliams koncentratui infuziniam tirpalui

- Docefrez 80 mg tirpiklio buteliukas – tai 5 ml. 1-o tipo bespalvis vamzdinis stiklo buteliukas su 20 mm pilku bromobutilo kamštelio, užsandarintu 20 mm rudu nuplėšiamu gaubteliu.

- Kiekviename Docefrez 80 mg tirpiklio buteliuke yra 4 ml 35,4 % (m/m) etanolio polisorbate 80 tirpalo.

Perviršiai pridėti, siekiant užtikrinti, jog ištirpinus vaistą visame iš buteliuko ištraukiamame tirpiklio tūryje, minimaliame jau ištirpinto koncentrato kiekyje, kurį galima ištraukti iš buteliuko, bus atitinkamai 20 arba 80 mg docetakselio .

3. NURODYMAI, KAIP SAUGIAI RUOŠTI

Docefrez yra vaistas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštineis.

Jei Docefrez koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei Docefrez koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

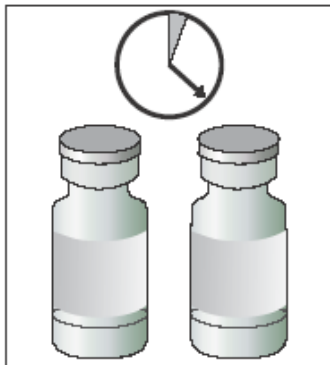
4. RUOŠIMAS VARTOTI Į VENA

Su preparatu negalima naudoti PVC turinčių prietaisų. Docefrez nesuderinamas su PVC turinčiais prietaisais.

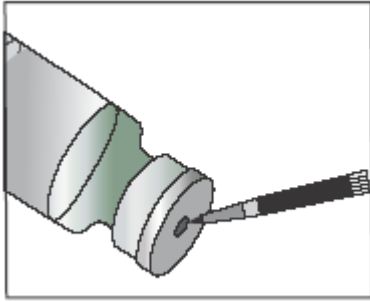
Docefrez milteliai ir tirpiklis koncentratui infuziniam tirpalui vartotinas tik vieną kartą.

4.1 Docefrez miltelių koncentratui infuziniam tirpalui tirpinimas

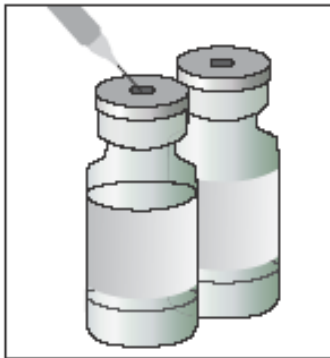
4.1.1 Buteliukai laikomi šaldytuve, todėl reikiamą Docefrez dėžučių skaičių palaikykite kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.



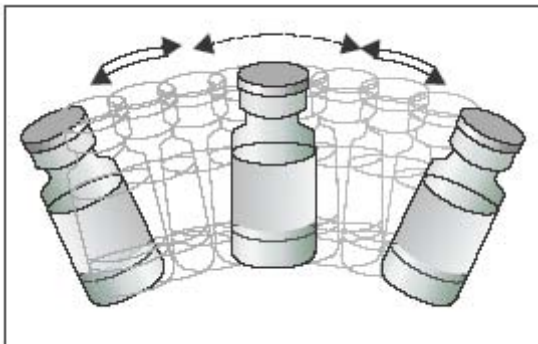
4.1.2 Pavertę Docefrez skirto tirpiklio buteliuką, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukite visą jo turinį.



4.1.3 Visą švirkšto turinį sušvirkškite į atitinkamą Docefrez buteliuką.

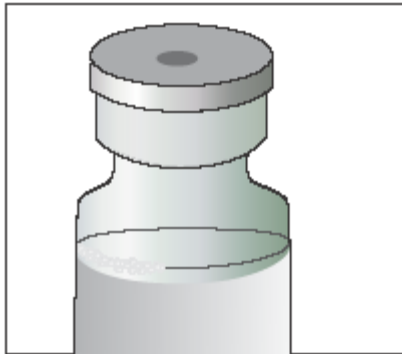


4.1.4 Išimkite švirkštą ir adatą bei gerai supurtykite, kad visiškai ištirptų milteliai.



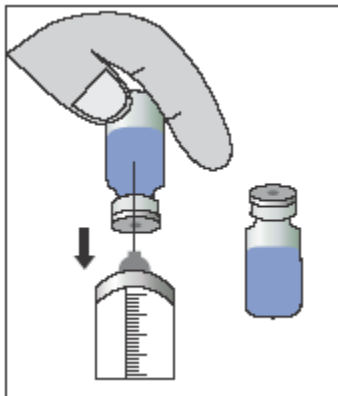
4.1.5 Buteliuką su tirpalu reikia palaikyti 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, po to patikrinti, ar tirpalas skaidrus ir homogeniškas.

Tirpale yra maždaug 24 mg/ml docetakselio, ir jį reikia naudoti iškart po paruošimo. Visgi yra įrodyta, kad tirpalo ruošinio, laikomo nuo 2°C iki 8°C arba kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25°C), cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 8 val.



4.2 Infuzinio tirpalo ruošimas

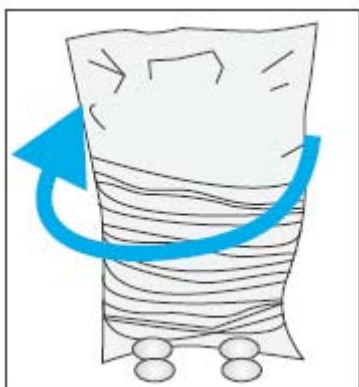
4.2.1 Pacientui reikiamai dozei gauti gali prireikti daugiau nei vienos ampulės su tirpalu. Pagal pacientui reikiamą dozę, išreikštą mg, steriliai ištraukite atitinkamą tūrį iš reikiamo kiekio ampulių su tirpalu, naudodami sugraduotus švirkštus su įtaisytomis adatomis. Pvz., 140 mg docetakselio dozei reikėtų vienos 80 mg ir trijų 20 mg pakuočių. Tirpale yra ~ 24 mg/ml docetakselio, kuris atitinka maždaug 20 mg/0,84 ml ir 80 mg/3,36 ml ištraukiamą tūrį.



4.2.2 Reikiamas mišininio tirpalo tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo infuzijoms, esančio infuziniame maišelyje arba butelyje. Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.



4.2.3 Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukamaisiais rankų judesiais.



4.2.4 Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Šis vaistas infuzuojamas aseptinėmis sąlygomis, kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje ir įprastoje šviesoje per 1 val.

4.2.5 Mišininį ir infuzinį Docefrez tirpalą (kaip ir kitus parenteralinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Tirpalo su nuosėdomis vartoti negalima.



5. ATLIEKŲ SUNAIKINIMAS

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka.