

Nebereģistruotas vaistinis preparats

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Taxespira 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Taxespira 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Taxespira 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena koncentrato ml yra 20 mg docetakselio (*docetaxelum*) (trihidrato pavidalu).

20 mg / 1 ml

Viename flakone 1 ml koncentrato yra 20 mg docetakselio.

80 mg / 4 ml

Viename flakone 4 ml koncentrato yra 80 mg docetakselio.

120 mg / 6 ml

Viename flakone 6 ml koncentrato yra 120 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

20 mg / 1 ml

Kiekviena 1 ml flakone yra 0,5 ml bevandenio etanolio (395 mg).

80 mg / 4 ml

Kiekviena 4 ml flakone yra 2 ml bevandenio etanolio (1580 mg).

120 mg / 6 ml

Kiekviena 6 ml flakone yra 3 ml bevandenio etanolio (2370 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Koncentratas yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Taxespira 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).

Taxespira vartojamas kartu su doksorubicinu lokaliai progresavusiam (t.y. lokaliai išplitusiam) ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti pacientams, kurios anksčiau nebuvo gydytos nuo šios ligos citotoksinais vaistais.

Taxespira vartojamas lokaliai progresavusio (t.y. lokaliai išplitusio) ar metastazavusio krūties vėžio monoterapijai, jei citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas arba alkilinantis vaistas, buvo neveiksminga.

Taxespira vartojamas kartu su trastuzumabu metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, jei nustatyta naviko HER2 hiperekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Taxespira vartojamas kartu su kapecitabinu lokaliai progresavusiam (t.y. lokaliai išplitusiam) ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, jei citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Taxespira vartojamas lokaliai progresavusiam (t.y. lokaliai išplitusiam) ar metastazavusiam plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti, jei ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Taxespira vartojamas kartu su cisplatina neoperuojamam lokaliai progresavusiam (t.y. lokaliai išplitusiam) ar metastazavusiam plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems šios ligos chemoterapija anksčiau netaikyta.

Prostatos vėžys

Taxespira vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu hormonams atspariam metastazavusiam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Taxespira vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu metastazavusiai skrandžio adenokarcinomai, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydyti pacientams, kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Taxespira vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu lokaliai pažengusio galvos ir kaklo plokščiakūstelinio vėžio įvadiniam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Rekomenduojama dozė:

Jeigu nėra kontraindikacijų, tai, gydant krūties, plaučių nesmulkiųjų ląstelių, 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 (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 per 1 val., 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“).

Lokaliam 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 dozė kartu vartojant trastuzumabą – 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 pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Rekomenduojama docetakselio dozė kartu vartojant kapecitabiną – 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 pastarojo charakteristikų santraukoje.

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai 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 yra 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 yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei 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 bei 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)
Įvadiniam neoperuojamo lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 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 bei gydoma spinduliais (TAX 324)

Įvadiniam lokaliai progresavusio plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžio (PGKV) gydymui (jei rezekcija techniškai neįmanoma, pagijimo po chirurginio gydymo tikimybė maža bei siekiama išsaugoti organus) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m^2 , ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m^2 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/m^2). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei 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, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m^2 skiriama 75 mg/m^2 , vietoje 75 mg/m^2 skiriama 60 mg/m^2). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/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 mg/m^2 (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pasireiškus 3-4 laipsnio stomatitui, dozę reikia sumažinti, paliekant 60 mg/m^2 .

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m^2 docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip $25.000/\text{mm}^3$, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m^2 . Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

- Kaip koreguoti kartu su docetakseliu vartojamo kapecitabino dozę, nurodyta pastarojo charakteristikų santraukoje.
- 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/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 mg/m^2 . Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m^2 . Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozę būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m^2 . Tolimesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis netaps > 1500 ląstelių/ mm^3 , o trombocitų skaičius > 100000 ląstelių/ mm^3 . Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Toliau pateiktos dozės koregavimo rekomendacijos, jei docetakseliu ir cisplatina bei 5-fluorouracilu (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).

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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, tai rekomenduojama dozė, remiantis 100 mg/m² dozėmis monoterapijai vartojamo docetakselio farmakokinetikos duomenimis, – 75 mg/m² (žr. skyriuose 4.4 ir 5.2). 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, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. 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; galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra.

Vaikų populiacija

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

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

Senyviems pacientams

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą senyviems pacientams.

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

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kurių neutrofilų skaičius iki gydymo mažesnis kaip $1500/\text{mm}^3$.

Pacientai sergantys sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį ar plaučių nesmulkiųjų ląstelių 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

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – 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 pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\ 500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

Jei pacientams, kurie docetakselį 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 komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina profilaktika G-KSF. Pacientus, kurie gydomi naudojant 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 komplikotos 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 hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. 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, pakartotinai docetakselio skirti negalima.

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.

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

Gauta pranešimų apie ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromą, intersticinę pneumoniją/pneumonitą, intersticinę plaučių ligą, plaučių fibrozę ir kvėpavimo nepakankamumą, kurie gali būti mirties priežastimi. Gauta pranešimų apie spindulinio pneumonito atvejus pacientams, kuriems kartu buvo taikomas spindulinis gydymas.

Atsiradus naujų arba pasunkėjus kvėpavimo sutrikimo simptomams, pacientą reikia atidžiai stebėti, skubiai ištirti ir paskirti tinkamą gydymą. Kol bus nustatyta diagnozė, rekomenduojama sustabdyti gydymą docetakseliu. Anksti pradėtos taikyti pagalbinio gydymo priemonės gali pagerinti būklę. Būtina atidžiai įvertinti gydymo docetakseliu tęsimo terapinę naudą.

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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, tai sunkių nepageidaujamų reakcijų, 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 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, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. 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 Taxespira, cisplatina ir 5-fluorouracilu; galimybės tokiems pacientams nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra, jiems docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Duomenų apie docetakselio derinimą su kitais vaistais esant kitoms indikacijoms kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra.

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, docetakselio vartojimo patirties nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Aprašyta atvejų, kai, kartu vartojant docetakselį ir trastuzumabą, pasireiškė širdies nepakankamumas, ypač po chemoterapijos, kurios sudėtyje yra antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas). Širdies nepakankamumas gali būti vidutinis ar sunkus, aprašyta mirties nuo jo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Svarstant gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu tikslingumą, reikia ištirti širdies būklę prieš gydymą. Gydymo metu širdies funkcijos tyrimus reikia nuolat stebėti (pvz., kas 3 mėn.) norint pastebėti jos sutrikimus. Išsamiau žr. trastuzumabo preparato charakteristikų santrauką.

Akių sutrikimai

Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu. Pacientams, kurių regėjimas sutrikęs, turi būti atliekama skubi ir pilna oftalmologinė apžiūra. Diagnozavus GDE, gydymas docetakseliu turi būti nutrauktas ir pradėtas kitas tinkamas gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Kitos atsargumo priemonės

Gydymo laikotarpiu kontracepcijos priemonės turi naudoti ir moterys, ir vyrai, o pastarieji turi saugotis dar bent 6 mėn. pasibaigus gydymui (žr. 4.6 skyrių).

Reikia vengti kartu docetakseliu vartoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, itraconazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

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 ištirti ir atitinkamai gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

Gydant ir vėlesnio stebėjimo laikotarpiu pacientę reikia stebėti dėl galimų stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Nustatyta, kad pirmaisiais metais po gydymo taikant TAC gydymo schemą pacientėms, sirgusioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu, SŠN pasireiškimo rizika buvo didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Leukemija

Pacientams, vartojantiems docetakselio, prieš tai gydytiems doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (TAC), dėl vėlyvosios mielodisplazijos ar mieloidinės leukemijos rizikos reikalingas hematologinių rodiklių stebėjimas.

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, teigiamas be ligos simptomų išgyvento laikotarpio (BLSIL) ir bendrojo išgyvenamumo (BI) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Vyresnio amžiaus žmonės

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

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

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti Taxespira kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai – 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. 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.

Vyresnio amžiaus žmonės, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio) t. y. iki 0,395 g (0,5 ml) bevandenio etanolio 1 ml.

20 mg/1 ml

1 ml flakonas atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno.

80 mg/4 ml

4 ml flakonas atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno.

120 mg/6 ml

6 ml flakonas atitinka 60 ml alaus arba 25 ml vyno.

Žalingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Reikia atsižvelgti į nėščias ar žindančias moteris, vaikus ir asmenis, esančius padidintos rizikos grupėje, pvz., pacientus, sergančius kepenų liga arba epilepsija.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

Šio vaistinio preparato sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Šio vaistinio preparato sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali veikti pacientų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

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 citiokromą P450-3A, arba yra jo metabolizuojamos (pastarosios gali slopinti šį fermentą konkurenciniu būdu), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Galima sąveika yra reikšminga, todėl kartu su minėtais vaistiniais preparatais docetakselis vartojamas atsargiai.

Jei kartu vartojama CYP3A4 inhibitorių, dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti docetakselio nepageidaujamų reakcijų dažnis. Jei būtina kartu vartoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, itraconazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ir vorikonazolo), turi būti užtikrintas atidus klinikinės būklės stebėjimas, be to, kombinuotojo gydymo kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais metu gali reikėti koreguoti docetakselio dozę (žr. 4.4 skyrių). Farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 7 pacientai, metu reikšmingai (49 %) sumažėjo kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu vartojamo docetakselio klirensas.

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

Didelė docetakselio dalis (daugiau kaip 95 %) būna prisijungusi prie baltymų. Galima docetakselio sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais *in vivo* formaliai netirta, tačiau medžiagos, kurios stipriai jungiasi prie baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas 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.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. 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, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms šį vaistinį preparatą, reikia patarti saugotis pastojimo. Jei docetakselį vartojanti moteris pastoja, apie tai nedelsdama turi informuoti gydytoją.

Žindymas

Docetakselis yra lipofiliška medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria į moters pieną. Maitinamam kūdikiui gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų, todėl docetakselį vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymo metu turi būti naudojamas veiksmingas kontracepcijos metodas.

Vaisingumas

Ne klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad docetakselis turi genotoksinių savybių ir gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrams, gydymo docetakseliu metu ir bent 6 mėnesius po gydymo, patariama neapvaisinti moters bei kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Taxespira sudėtyje esantis etanolio kiekis gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, laikomas galbūt arba tikriausiai susijusiomis su docetakselio vartojimu, gauti stebint:

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį 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 nepageidaujami reiškiniai pateikiami toliau).
- 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 toliau).

- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami toliau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami toliau).

Šios reakcijos apibūdintos remiantis *NCI* (Nacionalinio vėžio instituto) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (laipsnis 3 = G3; laipsnis 3-4 = G3/4; laipsnis 4 = G4) *COSTART* ir *MedDRA* terminais.

Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/1\,0000$ iki $< 1/1\,000$), labai retai ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vartojant vien docetakselio, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos – 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. Nepageidaujamų docetakselio reiškinų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių preparatų.

Docetakselio ir trastuzumabo deriniui pateikiami visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, 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%) nepageidaujamų reiškinų.

Docetakselio ir kapecitabino deriniui pateikiami dažniausi ($\geq 5\%$) 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

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gnaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (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 išbėrdavo 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 pasireikšdavo 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).

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 100 mg/m² dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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	Dusulys (sunkus – 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 organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji 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 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespirą 100 mg/m² dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

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 nepraėjo iki tyrimo pabaigos. 73 % odos reakcijų praėjo per 21 dieną.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Kumuliacinės dozės, kuria 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.

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespirą 75 mg/m² dozę nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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	Periferinė motorinė neuropatija

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	(3-4 laipsnio – 0,8 %)	(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
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4 %) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8 %) Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2 %)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su dokсорubicinu krūties vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 – 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		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	(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	
Bendrieji 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 aktyvumo kraujyje padidėjimas (< 2,5 %)	3-4 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas (< 1 %); 3-4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas (< 1 %)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespirą 75 mg/m² dozę kartu su cisplatina dozę nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 %)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
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 %)		
Bendrieji 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 aktyvumo padidėjimas (1,3 %)	3-4 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas (0,5 %); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (0,3 %)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 100 mg/m² dozę kartu su trastuzumabu krūties vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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; hipostezija	
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; dusulys; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas;	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	vėmimas; vidurių užkietėjimas; stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; bėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; karščiavimas; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 100 mg/m² dozę kartu su trastuzumabu krūties vėžiui gydyti, aprašymas

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 adjuvantiniam 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 Herceptin ir docetakselio derinį, taip pat dažniau pasireiškė febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijęs sepsis negu docetakselį vartojant atskirai (atitinkamai 23 % ir 17 % pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su kapecitabinu krūties vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 %)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1 %) Kosulys (3-4 laipsnio – < 1 %) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1 %)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
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	Viršutinės pilvo dalies 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 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1 %) Nuovargis arba šilpumas (3-4 laipsnio – 5 %) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1 %)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9 %)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu prostatos vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 %)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0 %) Dusulys (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 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9 %) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6 %)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespirą 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 – 2,6 %)		
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 %)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
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 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3 %) 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)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji 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 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² doze adjuvantiniam gydymui kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidū, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Į limfmazgius metastazavusio krūties vėžio tyrime (TAX316) nustatyta, kad periferinė sensorinė neuropatija išliko stebėjimo laikotarpiu 10 iš 84 pacientų, kuriems periferinė sensorinė neuropatija buvo chemoterapijos pabaigoje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo (TAX316) metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5 %) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3 %) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SSN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo.
Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6 %) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6 %) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. TAC grupėje viena pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo (TAX316) metu 687 pacientams iš 744 TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos.
Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 96 mėnesiai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija, išliekanti stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai), pasireiškė 49 pacientėms (9,2 %) TAC grupėje ir 35 pacientėms (6,7 %) FAC grupėje. Alopecija, susijusi su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu ir prasidėjusi ar pasunkėjusi stebėjimo laikotarpiu, pasireiškė 42 pacientėms (7,9 %) TAC grupėje ir 30 pacienčių (5,8 %) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo (TAX316) metu nustatyta, kad amenorėja išliko stebėjimo laikotarpiu 121 pacientei iš 202 su amenorėja, kurioms ji buvo chemoterapijos pabaigoje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja, išliekanti stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai), pasireiškė 18 pacienčių (3,4 %) TAC grupėje ir 5 pacientėms (1,0 %) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad stebėjimo laikotarpiu TAC grupėje periferinė edema išliko 19 iš 119 pacientų, kuriems ji buvo chemoterapijos pabaigoje, o FAC grupėje – 4 iš 23 pacientų, kuriems periferinė edema buvo chemoterapijos pabaigoje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu limfedema išliko 4 iš 5 pacienčių TAC grupėje ir 1 iš 2 pacienčių FAC grupėje išliko chemoterapijos pabaigoje ir neišnyko stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai). Astenija, išliekanti stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai), pasireiškė 12 pacienčių (2,3 %) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8 %) FAC grupėje.

Ūminė leukemija ir mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 4 iš 744 pacientų TAC grupėje ir 1 iš 736 pacientų FAC grupėje. Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacientų TAC grupėje ir 1 iš 736 pacientų FAC grupėje.

Po tyrimo GEICAM 9805 10 metų stebėjimo laikotarpio ūminė leukemija TAC grupėje pasireiškė 1 iš 532 (0,2 %) pacienčių. Tokių atvejų FAC grupėje nebuvo. Nei vienam pacientui nebuvo diagnozuotas mielodisplazinis sindromas nei vienoje gydytų pacientų grupėje.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos, pasireiškusių 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)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu skrandžio adenokarcinomai gydyti, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų 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 %)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
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 labirintų 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 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 19,0 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 2,3 %) Skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei – 1 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu skrandžio adenokarcinomai gydyti, aprašymas

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).

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant Taxespira 75 mg/m² dozę kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu galvos ir kaklo vėžiui gydyti, sąrašas lentelės forma

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3 %) Neutropeninė infekcija		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir napatikslinti 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	
Ausų ir labirintų 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 trakto (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 %)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 3,4 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 0,6 %) Skysčių susilaikymas Edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6 %)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir napatikslinti 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
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2 %)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0 %)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
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 %)	
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 %)	
Bendrieji 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 vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Buvo pranešimų apie ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) bei mielodisplazijos sindromo (MDS) pasireiškimą pacientams, kurie vartojo docetakselio kartu su antraciklinu/ciklofosfamidu ir (arba) kuriems buvo taikytas spindulinis gydymas.

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 dauginių organų 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. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų 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

Gauta retų pranešimų apie ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo ir intersticinės pneumonijos / pneumonito, intersticinės plaučių ligos, plaučių fibrozės ir kvėpavimo nepakankamumo atvejus, kurie kartais baigdavosi mirtimi. Retais atvejais pacientams, kuriems tuo pačiu metu buvo taikomas spindulinis gydymas, pasireiškė spindulinis 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 pūslės ir latakų 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). Gauta pranešimų apie užsitęsusias alopecijos atvejus.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Gauta duomenų apie inkstų funkcijos nepakankamumo ir sutrikimo atvejus. Maždaug 20 % atvejų nebuvo ūminio inkstų nepakankamumo rizikos veiksnių, tokių kaip kartu vartojami nefrotoksiniai vaistiniai preparatai ir virškinimo trakto sistemos sutrikimai.

Bendrieji 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.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

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, prireikus taikomos kitos simptominės priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Taxepira derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidų (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 daugiacentrio 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. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BLSIL).

Galutinėje analizėje stebėjimo laikotarpio mediana – 96 mėnesiai. Nustatyta, kad TAC grupės pacientės be ligos reiškinių išgyveno reikšmingai ilgiau negu FAC. Atkryčių po 10 metų skaičius po gydymo TAC buvo 39 %, po gydymo FAC – 45 %, t.y. absoliuti rizika sumažėjo 6 % ($p = 0,0043$). Bendras išgyvenamumas po 10 metų TAC grupėje buvo 76 % ir buvo reikšmingai didesnis, nei FAC grupėje – 69 %, t.y. absoliuti mirties rizika TAC grupėje buvo 7 % mažesnė ($p = 0,002$). Kadangi pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgiuose rasta metastazių, teigiamas BLSIL ir BI pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnai neparodė.

Apibendrinus, tyrimo rezultatai rodo, kad TAC grupėje naudos ir rizikos santykis yra geresnis, lyginant su FAC grupe.

Išanalizuoti TAC gydytų pacienčių poaibiai, sudaryti pagal prospektyviniu būdu nustatytus pagrindinius prognozės kriterijus.

Pacienčių poaibis	Pacienčių skaičius	Be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis			Bendras išgyventas laikotarpis		
		Rizikos koeficientas*	95 % PI	p =	Rizikos koeficientas*	95 % PI	p =
Pažėistų limfmazgių skaičius							
Iš viso	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Daugiacentrio, atvirojo, atsitiktinės parinkties tyrimo duomenys patvirtina Taxespira vartojimą pagalbiniam gydymui pacienčių, sergančių tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusių krūties vėžiu, kurioms gali būti taikoma chemoterapija. 1060 pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusių 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 Taxespira 75 mg/m², skiriamo praėjus 1 valandai po doksorubicino 50 mg/m² ir ciklofosfamido 500 mg/m² vartojimo (539 pacientės TAC grupėje), arba doksorubicino 50 mg/m² skiriamo po fluorouracilo 500 mg/m² ir ciklofosfamido 500 mg/m² (521 pacientė FAC grupėje). Abi gydymo schemos buvo taikomos kartą kas 3 savaites 6 gydymo kursus. Taxespira buvo suleidžiamas 1 valandos trukmės infuzijos metu, visi kiti vaistiniai preparatai 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 57,5 % pacienčių, kurios buvo gydytos taikant TAC schemą ir 51,2 % gydytoms taikant FAC schemą.

Buvo atliktos viena pagrindinė ir viena atnaujinta analizė. Pagrindinė analizė buvo atlikta tada, kai visų pacienčių stebėjimo laikotarpis viršijo 5 metus (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 77 mėnesiai). Atnaujinta analizė buvo atlikta tada, kai visos pacientės atliko 10-ųjų metų (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stebėjimo vizitą (išskyrus atvejus, kai pasireiškė BLSIL reiškinys arba pacientės stebėjimas nutrūko anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BI).

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinų 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). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95 % PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, 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.

Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 9 % mažesnė lyginant su FAC grupės pacientėmis (rizikos koeficientas = 0,91, 95 % PI (0,63-1,32)).

Išgyvenamumo dažnis buvo 93,7 % TAC grupėje ir 91,4 % FAC grupėje, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 8 metai, bei 91,3 % TAC grupėje ir 89 % FAC grupėje, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 10 metų.

Palankus naudos ir rizikos santykis TAC grupėje, palyginti su FAC grupe, nepakito.

TAC gydytų pacienčių pogrupių, pagal prospektyviai nustatytus didžiuosius prognostinius kriterijus, pagrindinė analizė (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 77 mėnesiai) (žr. lentelę toliau).

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

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinų 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
2 amžiaus kategorija			
<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 toliau

	TAC	FAC	Rizikos koeficientas (TAC/FAC)	
Pogrupiai	(n=539)	(n=521)	(95 % PI)	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 Taxespira

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

Pacientėms, kurioms gydymas alkilinančiais vaistais buvo neveiksmingas, palygintas docetakselio ir doksorubicino (75 mg/m^2 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/m^2 kas 6 savaites) ir vinblastino (6 mg/m^2 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 savaitėmis, $p = 0,0004$) 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 pažengusių krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurie ankstesnio gydymo metu vartojo antracikliną. Viso 449 pacientams atsitiktiniu būdu buvo parinktas gydymas arba vien tik docetakseliu (100 mg/m^2 dozę infuzuojant per 1 valandą) arba vien tik paklitakseliu (175 mg/m^2 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 %).

Taxespira 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/m^2) ir docetakseliu (75 mg/m^2), kita (AC) – doksorubicinu (60 mg/m^2) ir ciklofosfamidą (600 mg/m^2). 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 sepsinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas).

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

Taxespira derinys su trastuzumabu

Tirtas docetakselio ir trastuzumabo derinio poveikis pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu su HER2 hiperekspresija, kurioms (metastazavusio) chemoterapija anksčiau netaikyta. 186 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 100 mg/m² docetakselio su trastuzumabu ar be jo. 60 % pacienčių prieš tai taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas antraciklinas. Docetakselio ir trastuzumabo derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar anksčiau taikyta adjuvantinė 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. Gydomo 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) pacientės.

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

Taxespira 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.

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių 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 vaistinių preparatų (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.

Taxespira 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 karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; 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 dieną), kas 4 savaites (VCis).

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

	Taxespira ir cisplatina (n = 408)	Vinorelbinas ir cisplatina (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 karboplatinos derinio veiksmingumo palyginus su vinorelbino ir cisplatinos deriniu.

Prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas hormonams atspariu metastazavusiu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą. Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 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	291	282	300
PSA** 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	153	154	157
Skausmo 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	141	134	137
Naviko 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 toliau pateiktoje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus:

Vertinamoji baigtis	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediana (mėnesiai)	5,6	3,7
(95 % PI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Rizikos koeficientas	1,473	
(95 % PI)	(1,189-1,825)	
* p reikšmė	0,0004	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai)	9,2	8,6
(95 % PI)	(8,38-10,58)	(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) (%) p reikšmė	36,7	25,4
	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 (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamam lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docetakselio 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 sumažėjo $\geq 25\%$), tokie 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 ($\geq 25\%$ 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 pagreitinoto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų – 6 valandos). Taikant pagreintintą 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 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28 % ($p = 0,0128$). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami toliau pateiktoje lentelėje:

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

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
---------------------	------------------------------	------------

	n = 177	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 +Cisplatina + 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

TPF 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 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.

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

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 (TAX324). 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. Tyrimo 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 karboplatinos (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 toliau pateiktoje lentelėje:

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

Vertinamoji baigtis	Taxespira + 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)
Geriausias bendras atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- radioterapija] dažnis (%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)

(95 % PI)		
*** p reikšmė		0,209

Docetakselis +cisplatina + fluorouracilas pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

* *Nekoreguotas logrank* testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniam palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti visų amžiaus grupių vaikų populiacijos Taxespira tyrimų rezultatų krūties vėžio, plaučių nesmulkiaštelinio vėžio, prostatos vėžio, skrandžio vėžio ir galvos ir kaklo vėžio atvejais, išskyrus II ir III tipo mažai diferencijuotos nosiaryklės karcinomą (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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.

Pasiskirstymas

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC – 4,6 val. $\times$ 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.

Eliminacija

Su trimis vėžiu sergančiais pacientais atliktas ¹⁴C-docetakselio kinetikos tyrimas. Docetakselis per 7 dienas pašalinamas 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 pašalinama per pirmąsias 48 val. (tai buvo vienas pagrindinis neaktyvus metabolitas, trys mažiau svarbūs neaktyvūs metabolitai ir labai nedidelis nepakitęs vaistinio preparato kiekis).

Specialios grupės

Amžius ir lytis

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.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (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).

Skysčių susilaikymas

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

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

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

Kapecitabinas

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.

Cisplatina

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.

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

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

Prednizonas ir deksametazonas

Tirta prednizono, vartojamo kartu su įprastinei premedikacijai skiriamu deksametazonu, įtaka docetakselio farmakokinetikai 42 pacientų organizme.

Prednizonas

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

Polisorbatas 80
Etanolis, bevandenis
Citrinų rūgštis monohidratas

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

24 mėnesių

Po flakono atidarymo

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir po atidarymo turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iškart nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Po sušvirkštimo į infuzinį maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iškart nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama, į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Papildomai nustatyta, kad infuzinio tirpalo, paruošto naudojant natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % gliukozės infuzinius tirpalus ne PVC maišeliuose, arba naudojant 5 % gliukozės infuzinį tirpalą stikliniame buteliuke, fizinės ir cheminės savybės temperatūroje išlieka nepakitusios 48 valandas laikant 2 °C – 8 °C arba 6 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Skaidraus stiklo (I tipo) flakonas su chlorbutilinės gumos kamšteliais ir aliuminiu gaubteliu su nuplėšiamu dangteliu.

20 mg/1 ml sudėtyje yra 1 ml koncentrato.

80 mg/4 ml sudėtyje yra 4 ml koncentrato.

120 mg/6 ml sudėtyje yra 6 ml koncentrato.

Pakuočių dydžiai:

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Taxespira yra preparatas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių tirpalus ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštinėmis.

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

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 20 mg / 1 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 80 mg / 4 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 120 mg / 6 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

Taxespira koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant.

Jei flakonai laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikiamą kiekį flakonų Taxespira koncentrato infuziniam tirpalui reikia palaikyti 5 min. žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Dažniausiai pacientui reikiamą dozę sudaro daugiau nei vienas flakonas Taxespira koncentrato infuziniam tirpalui. Laikantis aseptikos reikalavimų graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį Taxespira koncentrato infuziniam tirpalui.

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml IR 120 mg/6 ml flakonuose docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikiamas tūris koncentrato infuziniam tirpalui sušvirkščiamas vienu kartu („vienu šūviu“) į 250 ml infuzinį maišelį ar butelį, kuriame yra 5 % gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinis tirpalas.

Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukiojant rankose.

Infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 6 val. esant žemesnei kaip 25 °C temperatūrai, įskaitant ir vienos valandos infuziją pacientui.

Kaip ir kitus parenteralinius preparatus, Taxespira infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/15/1017/001

EU/1/15/1017/002

EU/1/15/1017/003

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 28 Rugpjūtis 2015

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI) ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Nebereģistrēots vaistinis preparāts

A. ŽENKLINĪMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Docetaxelum

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

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 80, bevandenis etanolis, citrinų rūgštis monohidratas (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Paruoštas leisti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Vienkartinio vartojimo flakonai.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/15/1017/001 20 mg / 1 ml flakonas x 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Taxespira 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Docetaxelum

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

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 80, bevandenis etanolis, citrinų rūgštis monohidratas (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Paruoštas leisti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Vienkartinio vartojimo flakonai

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/15/1017/002 80 mg / 4 ml flakonas x 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Docetaxelum

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

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbatai 80, bevandenis etanolis, citrinų rūgštis monohidratas (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Paruoštas leisti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Vienkartinio vartojimo flakonai

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml flakonas x 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

Docetaxelum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg / 1 ml

(20 mg / ml)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

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

Taxespira 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Docetaxelum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg / 4 ml

(20 mg/ml)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

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

Taxespira 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Docetaxelum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg / 6 ml

(20 mg/ml)

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Taxespira 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Taxespira 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Taxespira 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui

Docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Taxespira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Taxespira
3. Kaip vartoti Taxespira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Taxespira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Taxespira ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – Taxespira, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių. Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

Taxespira gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Taxespira

Taxespira vartoti negalima:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną Taxespira gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo ląstelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti Taxespira. Jei sumažės baltųjų kraujo ląstelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

Jeigu Jums sutriko regėjimas, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Sutrikus regėjimui, ypač, jeigu neaiškiai matote, reikia nedelsiant pasitikrinti akis ir regėjimą.

Jeigu atsirado ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki Taxespira infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo ląstelių skaičiui išlaikyti.

Taxespira sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „Taxespira sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir Taxespira

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi Taxespira ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims Taxespira neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vartojant Taxespira negalima pastoti ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, nes Taxespira gali pakenkti vaisiui. Jei šiuo vaistu gydoma moteris pastojo, ji turi nedelsdama apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant Taxespira, žindyti negalima.

Vyrams gydymo Taxespira metu ir bent 6 mėnesius po gydymo patariama neapvaisinti moters bei kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

Taxespira sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio), t. y. iki 0,395 g (0,5 ml) bevandenio etanolio 1 ml; 1 ml flakonas atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno, 4 ml flakonas atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno, 6 ml flakonas atitinka 60 ml alaus arba 25 ml vyno.

Žalingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Reikia į tai atsižvelgti, jeigu esate nėščia ar žindanti moteris, vaikams ir asmenims, esantiems padidintos rizikos grupėje, pvz., pacientams, sergantiems kepenų liga arba epilepsija.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali keisti kitų vaistų poveikį.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Taxespira

Taxespira Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

Taxespira bus švirkščiamas į veną (leidžiamas į veną). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val., kurios metu Jūs būsite ligoninėje.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

Taxespira dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, bėdymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik Taxespira, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas (alopecija), pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų Taxespira sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligoninėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos Taxespira infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- infekcija, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas (svarbu kraujo krešėjimui).
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos anksčiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar smaigymo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas (dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus).
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.
- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Alpulys.
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- Storosios bei plonosios žarnos uždegimas, žarnos prakiurimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.

Dažnis nežinomas

- Intersticinė plaučių liga (plaučių uždegimas, pasireiškiantis kosuliu ir dusuliu. Plaučių uždegimas gali atsirasti kartu vartojant docetakselio ir spindulinį gydymą).
- Pneumonija (infekcinė plaučių liga).
- Plaučių fibrozė (plaučių randėjimas ir storėjimas, pasireiškiantis dusuliu).
- Neaiškus matymas atsiradęs dėl tinklainės patinimo akyje (cistinė geltonosios dėmės edema).

- Natrio kiekio sumažėjimas kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Taxespira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po flakono atidarymo vaistą suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas / skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaistinį preparatą sušvirkštą į infuzinį maišelį reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Tačiau laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje laikymo trukmė neturėtų būti ilgesnė nei 6 valandos, įskaitant ir vienos valandos infuzijos pacientui trukmę.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti negalima ir jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Taxespira sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg docetakselio (trihidrato pavidalu).

20 mg / 1 ml

Viename flakone 1 ml koncentrato yra 20 mg docetakselio.

80 mg / 4 ml

Viename flakone 4 ml koncentrato yra 80 mg docetakselio.

120 mg / 6 ml

Viename flakone 6 ml koncentrato yra 120 mg docetakselio.

- Pagalbinės medžiagos – polisorbatai 80, bevandenio etanolio ir citrinų rūgšties monohidratas.

Taxespira išvaizda ir kiekis pakuotėje

Taxespira koncentratas infuziniam tirpalui yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos, tiekiamas skaidraus stiklo flakonuose.

Flakonai tiekiami po 20 mg / 1 ml, 80 mg / 4 ml ir 120 mg / 6 ml pakuotėmis. Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Hospira UK Limited

Horizon,

Honey Lane,

Hurley,

Maidenhead,

SL6 6RJ Jungtinė Karalystė

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

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH

Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA

Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV / MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited

Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB

Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.

Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France

Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl

Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda

Tel: + 351 214857434

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

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

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXESPIRA 20 mg/1 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Būtina perskaityti visą pateiktą Taxespira infuzinio tirpalo ruošimo atmintinės instrukciją.

Nurodymai, kaip saugiai ruošti

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių, tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvēti pirštines.

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

Ruošimas leidimui į veną

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kurį sudaro 1 flakonas).

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 80 mg / 4 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (Taxespira 120 mg / 6 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

Taxespira koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Gali būti, kad paciento reikiama dozei pasiekti prireiks daugiau nei vieno flakono koncentrato infuziniam tirpalui. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio sudarys 7 ml docetakselio koncentrato infuziniam tirpalui.
- Laikantis aseptikos reikalavimų, graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį koncentrato injekciniam tirpalui.

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ir 120 mg/6 ml flakonuose docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Sušvirkškite reikiamą kiekį tirpalo vienu kartu („vienu šūviu“) į 250 ml ne PVC infuzinį maišelį, kuriame yra 5 % gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinis tirpalas arba stiklinį buteliuką, kuriame yra 5% gliukozės infuzinis tirpalas. Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.
- Infuzinio maišelio arba butelio turinys sumaišomas sukiojant rankose.
- Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir infuzinis tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.
Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).
Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose arba buteliukuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas arba 6 valandas, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

- Kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus, infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Atliekų naikinimas

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Neberegistruotas vaistinis preparatas